

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

46

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Emmanuel WOLINETZ

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

Né le 23 mai 1910, à Paris (Seine).

Considérations sur l'Immunité et l'Allergie Tuberculeuses

Président : M. TROISIER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

34

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Emmanuel WOLINETZ

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris.

Né le 23 mai 1910, à Paris (Seine).

Considérations sur l'Immunité et l'Allergie Tuberculeuses

Président : M. TROISIER, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

I. — PROFESSEURS

Anatomie
 Physiologie
 Physique médicale
 Chimie médicale
 Bactériologie
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pathologie médicale
 Pathologie chirurgicale
 Anatomie pathologique
 Histologie
 Pharmacologie et matière médicale
 Thérapeutique
 Hygiène et médecine préventive
 Médecine légale
 Histoire de la médecine et de la chirurgie
 Pathologie expérimentale et comparée
 Hydrologie thérapeutique et climatologie
 Clinique médicale
 Hygiène et clinique de la première enfance
 Clinique des maladies des enfants
 Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale
 Clinique des maladies cutanées et syphilitiques
 Clinique des maladies du système nerveux
 Clinique des maladies infectieuses
 Clinique chirurgicale
 Clinique ophtalmologique
 Clinique urologique
 Clinique d'accouchements
 Clinique gynécologique
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
 Clinique thérapeutique médicale
 Clinique oto-rhino-laryngologique
 Clinique thérapeutique chirurgicale
 Clinique propédeutique
 Clinique de la Tuberculose
 Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte
 Clinique de cardiologie
 Clinique de neuro-chirurgie
 Assistance médico-sociale

MM.
 ROUVIERE.
 Léon BINET.
 STROHL.
 POLONOVSKI.
 Robert DEBRÉ.
 BRUMPT.
 BAUDOUIN.
 ABRAMI.
 MONDOR.
 LEROUX.
 CHAMPY.
 TIFFENEAU.
 HARVIER.
 TANON.
 BALTHAZARD.
 LAIGNEL-LAVASTINE.
 FIESSINGER.
 CHIRAY.
 LOEPER.
 CARNOT.
 CLERC.
 Marcel LABBE.
 LEREBoullet.
 NOBÉCOURT.

H. CLAUDE.
 GOUGEROT.
 GUILLAIN.
 LEMIERRE.
 CUNEO.
 GOSSET.
 GRÉGOIRE.
 LENORMANT.
 TERRIEN.
 CHEVASSU.
 COUVELAIRE.
 JEANNIN.
 LEVY-SOLAL.
 MOCQUOT.
 OMBREDANNE.
 RATHERY.
 LEMAITRE.
 Pierre DUVAL.
 Maurice VILLARET.
 TROISIER.
 MATHIEU.
 LAUBRY.
 Clovis VINCENT.
 N...

Professeurs sans chaire

HAZARD.
 HOVELACQUE.
 MULON.
 OLIVIER.
 SANNIE.
 VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.
 AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.
 BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.
 BEZANÇON
 (Justin) Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD ... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.

MM.
 CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES, Pathologie chirurgicale.

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.	
GAYET	Physiologie.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOL..	Obstétrique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LEVY ..	Pharmacologie.

MM.	
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS..	Pathologie chirurgicale.
PIEDELIEVRE..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER .	Pathologie chirurgicale.

MM.	
LARDENNOIS .	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ...	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.
AUBERTIN.	
BRULE.	
CHABROL.	
DONZELOT.	
DUVOIR.	
LIAN.	
PASTEUR-VAL-	
LERY-RADOT.	
SÉZARY.	

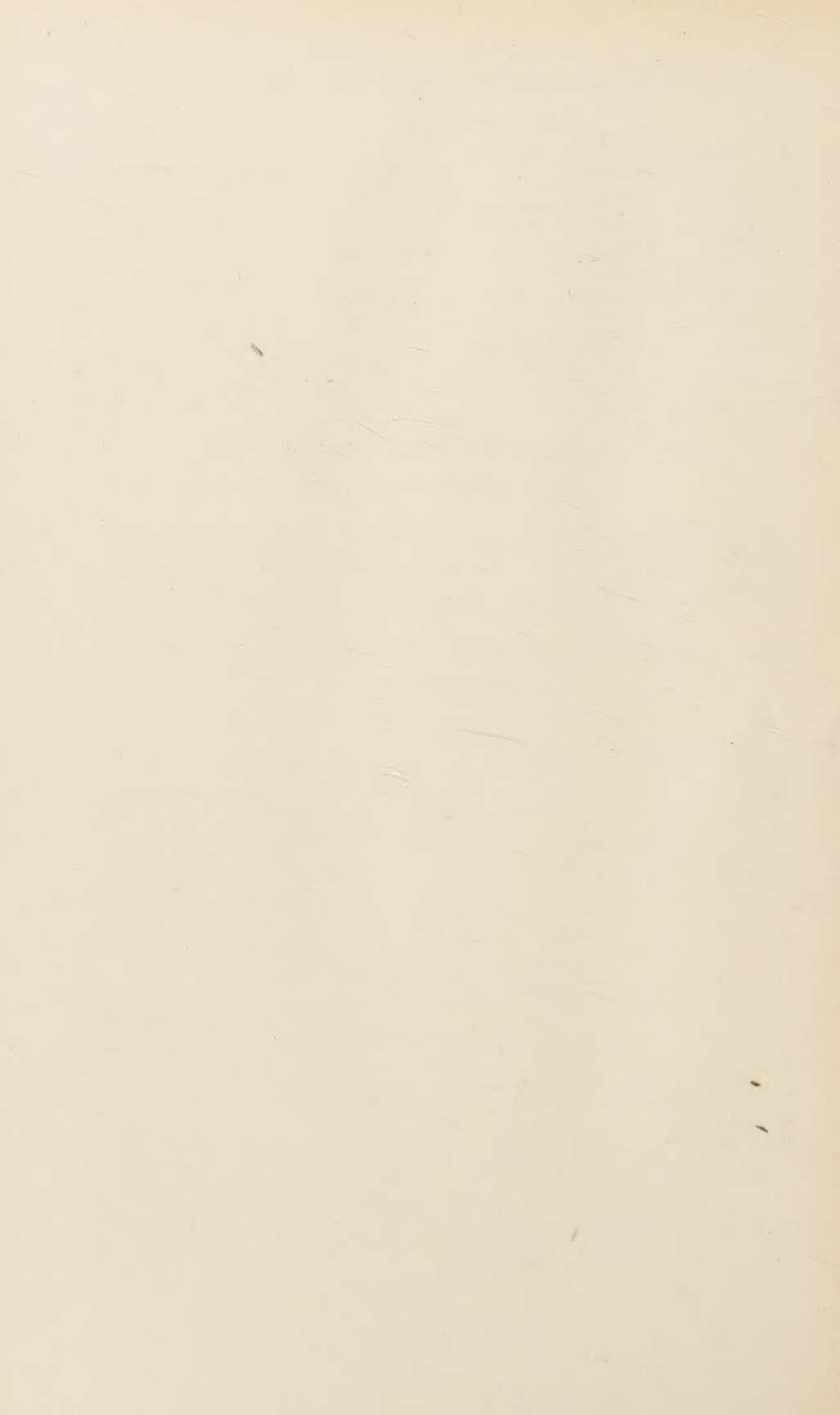
MM.	
BASSET.	} Clinique chirurgicale
BROCO.	
CADENAT.	
GATELLIER.	
MOURE.	
QUÉNU.	
VELTER.	

MM.	
ECALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TROISIER

Professeur de la Clinique de Tuberculose
à la Faculté de Médecine de Paris.

Hommage reconnaissant.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DELBET
MONSIEUR LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*)
MONSIEUR LE PROFESSEUR BAUDOUIN

Externat :

MONSIEUR LE DOCTEUR ROBINEAU
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VALLÉRY-RADOT
MONSIEUR LE PROFESSEUR WEISSENBACH
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRULÉ
MONSIEUR LE DOCTEUR JANET
MONSIEUR LE DOCTEUR GARCIN

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR CANTONNET
MONSIEUR LE DOCTEUR JANET
MONSIEUR LE DOCTEUR ARMAND-DELILLE
MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRULÉ

A MES MAÎTRES

MM. LES DOCTEURS HILLEMAND, BASCH

Médecins des Hôpitaux.

MM. LES DOCTEURS FERNET, BARON, BRAUN,
LESTOCQUOY

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FUNCK-BRENTANO
Chirurgien des Hôpitaux.

A MM. LES DOCTEURS CORDIER, BENAERTS, SCHWOB,
ALBEAUX-FERNET

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

L'intérêt que nous portons à la tuberculose, depuis le début de nos études, nous a incité à plusieurs reprises à nous attaquer à ces questions actuelles, que sont l'immunité et l'allergie dans la tuberculose.

Grâce à la largeur de vues de notre Maître le P^r BEZANÇON, grâce aussi à l'accueil que M. VAUDREMER nous a réservé, nous avons pu mener à sa fin ce travail qui voulait au début être purement terminologique et qui, par la force des choses est devenu progressivement pratique, puis théorique.

Constamment, en matière de tuberculose, on se heurte à une difficulté qui provient de ce que le vocabulaire n'en est pas rigoureusement fixé. Nous avons fini par en conclure que les mots usuels devaient être, avant toute chose, éclaircis.

Immunité et allergie sont deux vocables dont l'emploi trop facile prête à bien des abus.

Qu'un CALMETTE, admette l'immunité en tuberculose, qu'un PHILIBERT la nie formellement, que le P^r DEBRÉ s'attache à en définir deux variétés bien distinctes, que les mêmes contradictions, les mêmes flottements, existent pour l'allergie, voilà qui prouve complètement que ces mots sont ambigus, vagues, mal définis, et sources d'erreurs.

Le premier temps de ce travail a été d'essayer de mettre au point une terminologie usuelle. Mais pour mener ceci à bien, nous avons été obligé de pousser plus loin nos investigations, et de nous attaquer à la base même du problème, c'est-à-dire aux diverses conclusions

que l'on peut tirer des innombrables expériences pratiquées de tout temps sur l'animal.

A ce titre, le beau livre de PARAF, « L'IMMUNITÉ AU COURS DE LA TUBERCULOSE », nous a été un modèle et un appoint précieux.

Essayons de donner une idée schématique de ce problème complexe, en le centrant sur la *tuberculose du cobaye*. Cet animal, infecté par des bacilles de Koch, présente une maladie spéciale qui va rapidement se généraliser à tout l'organisme et entraîner la mort.

Il ne semble donc pas que cet animal soit *immunisé* contre la tuberculose, et cependant lorsqu'on le surinfecte avec de nouveaux bacilles, ceux-ci sont détruits, rejetés à l'extérieur, et en *aucun cas ne déterminent de nouvelle tuberculose*. Il semble y avoir *immunité contre les bacilles de Koch exogènes*.

D'où première contradiction. Pourquoi l'animal tolère-t-il les premiers bacilles alors qu'il est immunisé contre les autres ?

Tout ceci est compliqué, du fait que cette immunité apparaît en même temps qu'une sensibilité très spéciale pour certains extraits microbiens, la tuberculine, sensibilité appelée souvent *allergie*. Donc, deuxième problème : *Quels sont les rapports entre cette allergie et l'immunité précédente ?*

A ces deux problèmes principaux s'ajoutent divers problèmes connexes moins importants. Dans le cadre de la tuberculose humaine, enfin, se posent également plusieurs questions troublantes.

Exposer clairement, sinon résoudre ces inconnues est devenu notre but principal.

Pratiquement nous nous sommes heurtés à de grandes difficultés. Les rapports de l'immunité et de l'allergie forment une série de problèmes séparés, et non un enchaînement logique.

Nous avons donc été obligés de procéder à un triage entre la discussion terminologique, les faits expérimentaux,

les théories qui s'y rattachent, non pas pour l'ensemble du travail, mais au cours de chaque chapitre.

Ceci a eu pour résultat d'apporter à certains endroits un peu de confusion, nous avons par de nombreux résumés, espéré pallier à cet inconvénient.

PLAN GENERAL

Nous avons établi ce travail selon le plan suivant :

- A. Généralités sur l'infection tuberculeuse.
- B. Rapports de l'immunité et de l'allergie dans le cadre de la tuberculose animale.
- C. Rapports de l'immunité et de l'allergie chez l'homme.
- D. Hypothèses personnelles.

PREMIERE PARTIE

L'INFECTION TUBERCULEUSE

Lorsque l'on étudie l'infection tuberculeuse des points de vues anatomique, histologique, et biologique, dans les diverses espèces animales, on peut, non sans difficulté, distinguer dans un amas de faits disparates, une *certaine unité*. Chez des sujets de même espèce, il est possible de découvrir, sous la grande diversité apparente des lésions tuberculeuses, une même *unité réelle*.

Nous allons chercher à exposer les faits actuellement considérés comme constituant *l'essence* de la maladie tuberculeuse.

Un premier point domine tous les autres. Lorsque le bacille de Koch pénètre dans un organisme, il se produit presque immédiatement une réponse locale dont le résultat va être la formation d'un tissu néoformé, *le tissu tuberculeux* (CALMETTE). Ceci prend presque les allures d'une loi générale, car on peut considérer que tous les êtres vivants supérieurs pluri-cellulaire se comportent vis-à-vis du bacille de Koch de cette façon (insectes, vertèbres, etc...).

La constitution d'un tissu spécial, toujours le même, sinon absolument spécifique est donc caractéristique. Nous en exposerons brièvement les caractères, renvoyant pour plus de détail, aux articles spécialisés (CALMETTE, J. A. WEILL, etc.).

L'élément essentiel du tissu est formé autour des bacilles infectants par le *tubercule*. Au début c'est une gra-

nulation dure, grisâtre, variant de 0 mm. 1 à 3 mm. (CALMETTE)

La granulation prend rapidement l'aspect d'un *follicule*, c'est-à-dire d'une cellule géante entourée de cellules épithéloïdes et embryonnaires. Plus tard encore, le centre devient l'objet de dégénérescence caséuse.

A ce stade, il peut régresser, se scléroser, se calcifier, ou au contraire s'étendre, s'agglomérer à d'autres tubercules, se nécroser (BORREL).

Fait important, quelle que soit l'évolution du tubercule, les bacilles qu'il renferme sont *lysés, déformés*, mais il ne sont jamais entièrement détruits. Il en persiste toujours en état latent de virulence, prêts à se réveiller si on inocule l'ensemble de la lésion à un animal témoin. Cette notion est essentielle. Elle résume tout ce que l'on sait actuellement de la tuberculose.

Les éléments qui prennent part à la formation de ce tissu tuberculeux ne sont pas entièrement précisés. Il semble que les leucocytes y jouent une part active, ainsi que les cellules conjonctives locales.

Très schématiquement on peut dire que les monocytes et les histiocytes, concourent efficacement aux phénomènes d'enkystements et de lyse (J. W. HOWARD, GOUNELLE, DUBLINEAU).

Au contraire, les polynucléaires, qui englobent par phagocytose certains bacilles sont incapables de les détruire. En les charriant dans la circulation sanguine ils tendent à disséminer l'infection (J.- A. WEILL).

Tel est le schéma, encore sujet à révision, semble-t-il. La lésion primordiale tuberculeuse consiste donc essentiellement en un processus d'enkystement qui tend à s'opposer à la dissémination des bacilles. Il s'y associe un phénomène de lyse bacillaire d'allure beaucoup plus générale et banale. Cette dernière est toujours incomplète, et c'est à cause de ce fait très remarquable que l'on observe la persistance des bacilles enkystés.

Ces deux propriétés incomplètement efficaces quant à

la préservation des organismes supérieurs contribuent à l'établissement d'une *symbiose* (CALMETTE).

Or qu'est-ce qu'une symbiose : par définition, c'est la vie organisée en commun.

Elle comporte trois éléments :

1°) *L'organisme supérieur.*

2°) *L'organisme inférieur* (qui n'est pas forcément inoffensif).

3°) *Le tissu réactionnel*, conséquence de l'interréaction des deux organismes, qui constitue l'essentiel de la symbiose.

Celle-ci dure en effet jusqu'à la disparition complète du tissu préformé, et non jusqu'à la destruction de l'organisme inférieur. Ceci la différencie nettement d'une *parasitose* qui ne comporte pas de tissu réactionnel. Ce fait d'une importance considérable ne présente presque pas d'équivalents.

Tout au plus pourrait-on citer en pathologie, la lèpre, la syphilis et divers spirochétoses.

La symbiose doit donc être considérée comme l'élément primordial de la tuberculose.

Tout ceci représente l'aspect normal des interréactions organo-bacillaire.

Nous avons, à dessein, laissé de côté tout ce qui a trait à l'action pathogène du bacille de Koch, étude qu'il n'entre pas dans notre plan de pousser plus loin. Il nous suffit de savoir, que le bacille de Koch a une action de désagrégation cellulaire, dont le terme est la *fonte caséreuse*, et que sa *virulence* joue là un grand rôle.

Mais il est important de ne pas confondre la *lésion tuberculeuse* témoin de la *maladie*, avec le *tissu tuberculeux*, témoin de la *symbiose*. Certes, la lésion est constituée par du tissu tuberculeux. Mais il est facile de comprendre qu'alors qu'une parcelle histologique de tissu tuberculeux suffit, théoriquement, à déterminer l'état de symbiose, au contraire il est nécessaire qu'il y en ait une quantité assez considérable, pour entraîner ce que l'on

appelle une lésion. Donc l'état de symbiose, par sa constance, joue évidemment un rôle prépondérant.

Tous les éléments biologiques qui apparaîtront après lui, ne seront que des *épiphénomènes* d'importance moindre, car ils seront variables selon les espèces animales, les conditions d'inoculation, la virulence microbienne, etc...

L'étude de ces phénomènes secondaires est rendue difficile du fait de cette variabilité même. Parmi eux il en est de constants, d'autres inconstants, certains sont tout à fait exceptionnels, d'autres ne sont connus que grâce à des artifices extrêmement éloignés des processus naturels. Pour les étudier dans leur détail, il nous a semblé commode de rappeler brièvement la marche de la tuberculose expérimentale du cobaye, qui nous fournira, du fait de sa richesse, une trame élémentaire très suffisante.

Nous reprendrons ensuite un à un les phénomènes les plus intéressants.

I. *Prenons un cobaye neuf* (mâle, pour éviter une gravité latente). Assurons-nous, par un examen, qu'il ne présente rien d'anormal. Inoculons-lui sous la peau de la cuisse un produit riche en bacilles de Koch.

Chancre cutané, adénopathie locale vont se succéder en quelques jours. Puis d'autres ganglions, la rate, le foie, les poumons vont présenter à leur tour des lésions. La cachexie s'ensuivra et la mort surviendra en quatre mois environ.

Ces faits sont caractéristiques de la *diffusion* de la tuberculose, c'est-à-dire de l'évolution de la maladie déclanchée par le bacille de Koch primordial, *endogène*.

II. Pratiquons, vers le 50^e jour, sur notre cobaye tuberculeux, une nouvelle injection sous-cutanée de bacilles de Koch. Il se produit une réaction explosive avec nécrose précoce (phénomène de Koch) d'ailleurs sujette à va-

riantes. *En aucun cas il ne se produit une évolution comparable à celle de la primo inoculation.*

Tout ceci constitue la *surinfection* par bacilles exogènes.

III. Enfin, expérimentons, toujours sur ce même cobaye, une injection de tuberculine, on observe une triple réponse locale, générale et focale.

L'étude de la *sensibilité tuberculinique* constituera notre troisième chapitre.

Ainsi, diffusion, surinfection, et sensibilité tuberculinique seront les trois points que nous allons étudier chez l'animal.

Il nous a semblé que ces trois points contenaient à peu près la totalité des faits nécessaires à la compréhension de la tuberculose humaine.

La suite de cette étude comprendra deux parties principales. *La tuberculose animale, la tuberculose humaine.*

La première consacrée surtout à l'exposition des faits expérimentaux.

La deuxième à l'application de ces faits.

Elles seront toutes deux, bien entendu, centrées sur les notions d'immunité et d'allergie.

Résumé de la Première Partie.

La réponse première d'un organisme en contact avec des bacilles tuberculeux est la tendance à l'enkystement des bacilles.

Il se produit en outre, un phénomène de lyse mais qui n'aboutit qu'à une destruction incomplète de ces bacilles. L'ensemble constitue un tissu spécial, le tissu tuberculeux, qui témoigne de la symbiose bacillo-organique. Cette symbiose est durable et commande à l'évolution ultérieure de la maladie.

DEUXIEME PARTIE

LA TUBERCULOSE ANIMALE

CHAPITRE PREMIER

LA DIFFUSION DE LA TUBERCULOSE

Préambule.

Pour pouvoir étudier la marche d'une tuberculose expérimentale, il est nécessaire de s'adresser à des bacilles de Koch pathogènes pour l'animal d'expérience.

Cet axiome préalable va nous permettre de limiter ce travail à des notions pratiques.

Nous négligerons les effets biologiques de l'inoculation de bacilles « spécialisés » étroitement tels que le sont les bacilles aviaires pisciaires, et nous nous cantonnerons dans l'étude des bacilles humains ou bovins et de leurs effets sur les mammifères supérieurs.

Exposé du problème.

Lorsqu'on inocule une dose proportionnellement comparable de bacilles de Koch virulents à deux animaux différents comme le cobaye et le lapin, on constate que les évolutions des deux maladies sont *dissemblables*.

Le cobaye succombe dans un délai variable, avec des

lésions généralisées, alors que le lapin ne présente qu'une maladie non mortelle et en général localisée.

Par contre, lorsqu'on inocule de la même façon deux cobayes aussi semblables que possible, on constate qu'ils succombent à peu de jours d'intervalle.

Enfin, lorsqu'on prend, au lieu de deux cobayes, deux lapins, et qu'on les soumet au même traitement, ils ne présentent pas toujours les mêmes accidents. Par exemple, l'un d'eux peut faire un abcès au point d'inoculation, et l'autre un foyer pulmonaire.

En résumé, le pronostic de la maladie tuberculeuse est variable selon :

- 1°) les espèces animales;
- 2°) les individus de certaines espèces.

Devant ces constatations la première pensée est de se demander si la diffusion de la maladie ne se heurte pas à un obstacle, à une réaction de défense dont l'efficacité est plus ou moins grande, selon les espèces animales ou selon les individus.

En un mot, si la diffusion est régie par une notion d'*immunité*.

En corollaire, il faut également rechercher si cet obstacle est préexistant, ou acquis.

A ce groupe de questions beaucoup répondent de la façon suivante :

L'inoculation de bacilles déclenche chez des animaux neufs, des phénomènes qui s'opposent plus ou moins à la marche extensive de la tuberculose et que l'on peut considérer comme « *de l'immunité acquise* ».

Sur quoi se base cette théorie ?

Sur un ensemble de faits que nous allons schématiquement résumer :

1°) *Différence histologique* entre les premières lésions dues à l'inoculation et celles, ultérieures, résultant de la diffusion des bacilles par les voies lymphatiques dans tout l'organisme (L. BERNARD, DEBRÉ, RIBADEAU-DUMAS).

En particulier, on note la présence constante d'une

adénopathie similaire dans la primo-lésion, absence constante d'adénopathie dans les lésions secondaires (loi de PARROT).

Ceci montre évidemment que la propriété de défense, si elle existe, est acquise.

2°) Plus accessoirement un phénomène spécial décrit par RIST et DOUBROW qui peut se résumer ainsi : aptitude que prend la fibrine à se transformer en collagène et qui permet le blocage, l'encerclement des lésions ».

L'apparition de ce phénomène étant retardée par rapport à la primo-lésion, ce ne peut être également qu'une propriété acquise.

3°) Apparition tardive, dans les humeurs, d'anticorps spécifiques, de lysines, agglutinines et réaction de déviation du complément (BEZREDKA).

Objection.

Ces dernières constatations ne prouvent pas que les différences d'évolution signalées plus haut soient dûes à l'apparition d'une immunité.

En effet, toutes les différences anatomiques ou biologiques qui distinguent la primo-lésion des lésions ultérieures ont été décrites chez le cobaye, animal qui succombe toujours à la tuberculose.

Ces différences se retrouvent, au même degré, chez d'autres animaux moins sensibles (lapin) ou complètement insensibles (gerbilles), il est donc évident qu'elles ne constituent pas de véritables obstacles contre l'évolution de la tuberculose.

On ne saurait donc parler « d'immunité » dans ce cas. Cette objection ne nous est pas personnelle. PARAF admet que « l'on a l'impression que l'immunité existe, mais que jusqu'à présent il a été difficile de la mettre en évidence ».

De même, le caractère *acquis* de tous ces phénomènes, s'il ne peut être nié, ne démontre rien. Il est tout à fait normal que l'anatomie d'une lésion microbienne change au cours de son évolution, que de nouvelles propriétés

apparaissent tardivement; c'est ce qui se produit dans la syphilis où la réaction de fixation ne peut être considérée comme un signe d'immunité acquise.

Tous les phénomènes énoncés plus haut ne font donc que prouver qu'il y a dans l'évolution normale de la tuberculose *deux phases anatomiquement et biologiquement différentes*. Ces deux phases n'expliquent pas la variabilité des évolutions de la maladie, puisqu'elles se retrouvent dans *tous les cas*, dans *toutes les espèces*, chez *tous les sujets*.

L'évolution capricieuse de la tuberculose n'étant pas expliquée par la notion d'immunité acquise, il faut se demander si elle ne provient pas de ce que la diffusion est fonction d'un grand nombre de facteurs plus ou moins intriqués.

L'expérimentation nous apprend que :

1° Chez un animal donné, on peut modifier l'aspect de la tuberculose, en *faisant varier* l'agression bacillaire et en particulier :

- a) le nombre des bacilles injectés;
- b) la virulence de ces bacilles;
- c) la voie d'introduction, cutanée, pulmonaire, veineuse, etc...

2° Pour une injection bacillaire donnée, la maladie sera variable, selon :

- a) l'espèce animale;
- b) l'âge de l'animal;
- c) son état général, sa stature, l'état d'équilibre vitaminique (SZENT-GIÖRGY).

3° Ces éléments étant supposés connus, il reste un certain nombre de facteurs encore hypothétiques, mais que des expérimentations permettent de considérer comme non négligeables :

- a) le milieu acido-basique des humeurs (DELORE);
- b) la teneur des tissus en glycérol (E. LONG);
- c) les phénomènes de RIST DOUBROW;

d) cet X qu'est la résistance individuelle et que certains appelleront *immunité naturelle*.

En résumé, nous venons de voir que trois ordres de facteurs au moins s'intriquent pour créer une tuberculose plus ou moins grave.

Pour le B. K. : 1) Facteur bactériologique pur.

Pour l'animal : 2) Facteurs raciaux et individuels.

3) Facteurs chimiques et biologiques.

Notons que tous les phénomènes que nous présentions plus haut comme arguments en faveur de la théorie immunitaire trouvent place dans ce cadre.

Si l'on considère *la somme algébrique* de ces éléments, connus, inconnus ou à connaître, on arrive à une notion non mesurable, mais néanmoins connaissable de la gravité de la tuberculose. Et l'on peut penser qu'un jour, tous les facteurs étant déterminés, on pourra *doser* une gravité de tuberculose.

Pour le moment, contentons-nous de reconnaître cette somme algébrique. Pour simplifier, nommons-là, par exemple, *potentiel évolutif* de la tuberculose (sans voir dans ce terme aucune idée pathogénique préconçue) (KOURILSKY).

Nous possédons là une notion précieuse par ses applications; elle va nous permettre de ranger les animaux usuels dans deux cadres, selon leur *réceptivité normale au bacille de Koch*.

Le cadre I, ou irrévocablement le B. K. entraîne une tuberculose généralisée mortelle.

Si l'on veut, le potentiel évolutif est une constante : la mort. Le seul représentant usuel de cette catégorie est le cobaye.

Le cadre II, ou le B. K. se comporte de façon différente et où le potentiel évolutif définit une variable :

— Tantôt se constituent des lésions disséminées facultativement mortelles;

— Tantôt seule la lésion d'inoculation évolue, avec ou sans ralentissement lymphatique;

— Tantôt, il n'y a pas de lésion d'inoculation apparente, mais des lésions à distances;

— Tantôt il ne se produit rien d'apparent.

Bien entendu, cette catégorie II qui comporte les ovins, bovins, simiens, rongeurs, etc..., est très ouverte :

a) Certaines espèces sont à la limite entre I et II, c'est-à-dire que chez eux la diffusion est presque inévitable. Parmi eux, il faut ranger, fait intéressant, la plupart des jeunes animaux à quelque espèce qu'ils appartiennent (la raison de ce phénomène serait peut-être l'absence de défense lymphatique (BEZANÇON, LUMIÈRE, etc...)).

b) Certaines espèces au contraire, sont *tellement résistantes* (*Gerbilles, hamsters, spermophiles*) que l'on pourrait presque créer pour eux un cadre spéciale: *le cadre III*, comprenant les animaux chez lesquels le B. K. n'entraîne presque jamais de lésions macroscopiques définitives.

Cette classification des animaux en catégorie est purement *morphologique*. Elle ne comporte aucune théorie préconçue. Avant tout, elle permet de considérer comme *normaux* des phénomènes qui sont actuellement inexplicables, elle est donc essentiellement pratique.

Elle permet, d'autre part :

A) la critique de l'expérimentation sur l'animal;

B) le classement de l'homme dans la catégorie II.

A) critique de l'expérimentation sur l'animal.

Le cobaye a toujours été l'animal de prédilection pour l'expérimentation, du fait de la constance avec laquelle il présente une tuberculose, quelle que soit la dose bacillaire injectée.

Cette sensibilité, si utile en pratique bactériologique, si utile aux premiers temps de l'exploration de la tuberculose, est actuellement une source possible d'erreurs. Le cobaye est un exemple à peu près unique de la catégorie I, ses réactions sont d'un intérêt relatif pour l'étude de la maladie chez les sujets de la catégorie II. La *réserve* la

plus grande s'impose donc dans toutes les comparaisons biologiques de cet ordre.

Bien plus, si les tuberculoses des animaux de la catégorie II présentent entre elles des analogies remarquables, il est imprudent de vouloir trop généraliser. L'établissement de lois générales en tuberculose doit être soumis à une critique des plus sévères si l'on ne veut pas s'exposer à des mécomptes.

B) D'autre part, cette classification élémentaire a l'avantage de situer l'homme dans le groupe II.

Cette affirmation est aisément prouvée par la clinique courante de pédiatrie et, plus spécialement, par deux constatations importantes et qui s'opposent.

1°) La triste expérience de LUBECK, dans laquelle la plupart des sujets ont succombé à une tuberculose généralisée.

2°) L'étude des primo-inoculations cutanées tuberculeuses, véritablement expérimentales, qui évoluent tantôt vers une tuberculose généralisée, tantôt vers la guérison clinique pure et simple (Léon BERNARD-DEBRÉ).

Cette diversité d'évolution ne laisse aucun doute sur la nécessité de ranger l'homme dans la catégorie II.

Conséquence :

Etude de la tuberculose humaine, l'homme étant considéré comme un sujet de la catégorie II.

On doit remarquer qu'elle est très spéciale.

La primo-infection peut évoluer normalement vers la guérison clinique. Mais sur ce fond, peuvent se greffer ultérieurement des accidents morbides; ces épisodes sont appelés des *réveils*, parce que l'on admet qu'ils prennent leur origine dans les bacilles endogènes, reliquats de la primo-infection, et non dans des surinfections exogènes (nous verrons la démonstration de ce point plus loin). Le « réveil tardif » constitue le caractère distinctif le plus remarquable de la tuberculose humaine, car il ne s'observe pas chez les animaux usuels.

La compréhension de ce phénomène nécessite donc de faire intervenir d'autres facteurs que la notion de potentiel évolutif. Nous y reviendrons.

Dans tout ce qui précède, nous avons délibérément laissé de côté un grand nombre de points importants (anatomo-pathologique, biologiques, bactériologiques, etc...)

Nous nous sommes bornés à l'exposition d'éléments, utiles pour ce qui va suivre.

Résumons-nous :

1°) La diffusion variable du bacille de Koch dans les organismes, ne paraît pas pouvoir être expliquée par une immunité définie, mais par un ensemble de facteurs (potentiel évolutif).

2°) On peut classer les animaux selon leur potentiel évolutif en trois catégories :

Catégorie I : unique représentant, cobaye, potentiel évolutif constant vers la mort.

Catégorie II : Presque tous les animaux usuels et l'homme, potentiel évolutif variable.

Catégorie III : Accessoire.

Représentants : gerbille, hamster, etc.

Potentiel évolutif quasi constant : la guérison vraie.

3° Cette distinction permet de comprendre que, la tuberculose primaire de l'homme peut normalement avoir une évolution variable : mortelle, grave, bénigne ou inapparente. Mais elle ne rend pas compte du caractère le plus remarquable de la tuberculose : le réveil tardif.

CHAPITRE II

SURINFECTION

L'étude de la diffusion de la tuberculose dans les diverses races animales nous a permis d'envisager celle-ci sous l'aspect d'une affection de pronostic variable selon l'espèce animale et, pour chaque espèce, selon une somme algébrique de facteurs d'importance inégale.

Cette somme algébrique, que nous avons nommé *potentiel évolutif* de la maladie, ne semble pas comporter le facteur « d'immunité » dans ses constituants.

Autrement dit, il n'est pas nécessaire de faire intervenir l'existence d'une telle propriété, prise au sens habituel, pour comprendre pourquoi une tuberculose est plus grave qu'une autre.

Les faits que nous allons maintenant étudier sous le nom de réactions de surinfection, soulèvent un autre aspect de ce que l'on appelle le **problème de l'immunité, au cours de la tuberculose**.

Définitions préalables.

Certains termes étant d'un usage constant, nous sommes obligés d'en préciser le sens.

Il existe un certain degré de confusion, dû à l'emploi indifférent des mots réinfection, surinfection, super-infection (DUFOUT). Nous éviterons le mot *réinfection*, que divers auteurs réservent au cas hypothétique où la tuberculose primaire ayant complètement guéri, l'animal d'expérience aurait repris une sorte de virginité vis-à-vis du bacille.

Nous éliminerons également le mot *super-infection*,

incélégant, et nous conserverons celui de *surinfection*, pour exprimer l'action de soumettre un animal tuberculeux à une contamination nouvelle d'origine exogène.

Nous emploierons le terme de *diffusion*, pour indiquer ce qui se passe lorsque la contamination se produit à partir de bacilles endogènes déjà hébergés par l'organisme.

Nous ajouterons à cette remarque préliminaire que dans tout ce qui va suivre, nous n'envisagerons que l'action des bacilles de Koch typiques, acido-résistants, nous réservant de parler de l'action de certaines formes aberrantes, filtrats ou autres.

Historique.

KOCH en 1894, décrivit le phénomène qui porte son nom. Son intérêt alors fut à peu près méconnu, tout au moins en France.

BEZANÇON et DE SERBONNES en 1912-1913, en reprirent l'étude et ROLLAND dans sa thèse 1914, en fait une complète description.

LÉON BERNARD, SERGENT, RIST, s'attachent également à la question.

Résumons rapidement ces travaux.

Lorsqu'on soumet un cobaye tuberculisé depuis 5 ou 6 semaines, à une surinfection bacillaire, on observe, dans les heures qui suivent une tuméfaction locale intense, qui aboutit rapidement à la formation d'une escarre. Bientôt celle-ci tombe, laissant une ulcération qui évolue en quelques jours vers la cicatrisation pure et simple.

Dans ces accidents on remarque, tout au début, une altération de l'état général, de la fièvre, mais ces phénomènes sont passagers et s'amendent bientôt.

Analyse.

Un grand point se dégage d'emblée, bien mis en évidence par CALMETTE, BEZANÇON, LÉON BERNARD, DEBRÉ, SERGENT, etc.

Si l'on injecte à un cobaye dans des conditions données A, des bacilles acido-résistants et si quelque temps après, en pratique sur cet animal une nouvelle injection dans des conditions B, telles que A et B soient aussi semblables que possible, les suites de l'injection B sont *différentes* des suites de l'injection A.

Remarque 1 : Un certain laps de temps doit séparer B de A, sinon les deux injections déterminent des phénomènes apparemment identiques et l'on ne saurait parler de surinfection véritable, mais plutôt de *primo-infections échelonnées* (DEBRÉ).

Remarque 2 :

Les suites de B ne sont différentes de celles de A, que pour autant que A aura donné lieu à une infection, à une *symbiose* (CALMETTE).

Remarque 3 : La persistance de la symbiose est une condition moins indispensable à persistance de l'anomalie de surinfection (CALMETTE).

Une véritable loi est ainsi dégagée : le cobaye tuberculisé réagit à une infection bacillaire, *autrement* que l'animal neuf.

On dit qu'il est devenu *allergique*.

Ces constatations ont conduit à deux notions théoriques que BEZANÇON et PHILIBERT résument¹ en une forme saisissante :

« Tout se passe comme si le cobaye tuberculeux présentait vis-à-vis du B. K. de surinfection, une *immunité* doublée de *sensibilité* ».

IMMUNITÉ, puisque en aucun cas, la surinfection ne produit de tuberculose comparable à celle dite de *primo-infection*.

SENSIBILITÉ, puisque la surinfection s'accompagne de phénomènes réactionnels violents (pouvant même être

(1) BEZANÇON et PHILIBERT, *Monde Médical*, Sept. 1924.

mortels). Cette sensibilité est communément appelée *allergie*.

Ce sont les rapports entre l'immunité et l'allergie qui ont, de par leur obscurité, justifié les travaux du Congrès de la Haye, 1932.

Très schématiquement, les problèmes qui se posaient étaient de deux ordres :

1° Nature de « l'immunité » vis-à-vis des surinfections dans la tuberculose.

2° Rôle de l'allergie dans cette immunité.

La réponse du Pr. DEBRÉ au premier problème peut se schématiser ainsi : L'immunité « dont il s'agit, n'est pas l'immunité habituelle, c'est une propriété *spéciale* du B. K. Elle n'apparaît que lorsque l'organisme est en symbiose, c'est-à-dire héberge le bacille vivant. C'est « l'immunité de surinfection » que l'on opposera à « l'immunité de réinfection » ou immunité de type habituel.

L'auteur ne dissimule d'ailleurs pas que définir n'est pas résoudre, et qu'il faut chercher le *pourquoi* de cette variété spéciale d'immunité, mais sans s'égarer dans les voies classiques de l'immunologie.

De la réponse au deuxième problème : (Pr. BORDET, rapporteur principal), il apparaît que l'*allergie* est un *facteur adjoint* à l'immunité, dans ce sens qu'elle permet l'élimination rapide du Bacille de Koch surinfectant. La mort au cours du phénomène de Koch n'étant que cette *hyperimmunité* qui dépasse le but, dont a parlé Charles NICOLLE.

Ces conclusions, dont les auteurs et d'autres membres du congrès (Pr. ALDERHOFF, B. LANGE, W. WHITE, etc.), ne dissimulent pas tout ce qu'elles ont d'aléatoire, nous paraissent justifier d'une part, une discussion terminologique et, d'autre part, une analyse de fond.

A. Discussion terminologique.

Tous ces travaux sont basés sur deux termes, terriblement vagues et amphibologiques : Immunité et Allergie.

Comme nous l'annoncions dans notre introduction, les auteurs ne paraissent pas d'accord sur le sens qu'il convient de leur donner.

Qu'entend-on par immunité ?

Qu'entend-on par allergie en matière de tuberculose ?

1^{re} question : *Qu'entend-on par immunité ?*

Ce mot est généralement employé pour indiquer que la surinfection n'aboutit en aucun cas, chez le cobaye, à une nouvelle tuberculose autonome. L'on admet donc qu'il existe chez cet animal un état de *défense* qui le protège contre les surinfections. C'est là une conception finaliste.

En corollaire, *on s'étonne* que cet état de défense ne protège pas le cobaye contre sa primo-tuberculose, que cette immunité agisse contre les surinfection, et non contre la primo-infection.

Le Pr BEZANÇON a insisté sur ce que ce problème était *artificiel* et dépendait exclusivement de l'abus du mot immunité (Préface de « l'immunité dans la tuberculose » de J. PARAF).

Qu'y a-t-il en effet d'étonnant, de paradoxal dans le phénomène de Koch ? C'est que l'on *n'observe pas de greffe de tuberculose nouvelle*; alors que l'on sait que l'infection bacillaire du cobaye *neuf* aboutit inévitablement à une tuberculose mortelle.

On en induit que le phénomène de Koch est *favorable*, bien qu'il puisse déterminer des accidents *graves par eux-mêmes* mais sûrement *moins graves* que ne l'est une tuberculose vraie.

Or, en fait, ce que l'on observe objectivement, c'est que le *bacille surinfectant se comporte en véritable corps étranger, qu'il est refusé par l'organisme tuberculeux*.

Quand le phénomène se produit chez un cobaye, il est

favorable, mais en quelque sorte *fortuitement*, à cause de la sensibilité spéciale du cobaye à la maladie.

On ne doit pas dire que *la raison d'être* du phénomène de Koch est d'éviter une nouvelle tuberculose, mais bien que le phénomène de Koch, *de par son existence, évite une nouvelle tuberculose.*

Il n'apparaît pas que cette réaction mérite le nom d'*immunité*; et puisqu'il faut leur en donner un, appelons-là arbitrairement :

Réaction de refus, terme qui n'a aucune ambition pathogénique et qui est assez souple pour s'appliquer à des phénomènes divers tels que, la bénignité, l'escarre, la mort. Nous allons voir que de la sorte, le problème ci-dessus s'éclaire singulièrement.

Nous dirons que : *chez le cobaye tuberculisé on observe des réactions de refus, vis-à-vis des surinfections exogènes.*

Il n'y a plus lieu de « *s'étonner* » de ce que le bacille de primo-infection persiste et prolifère in situ, malgré les réactions de l'organisme vis-à-vis des surinfections exogènes. Il y a lieu d'en chercher scientifiquement les raisons (ALDERHOFF).

Pour des raisons de commodité, nous n'aborderons ce problème que dans la dernière partie de ce travail.

Passons au deuxième point de cette discussion terminologique :

2^e Question : *Qu'entend-on par l'allergie.*

Nous rappellerons que ce mot dû à Von PIRQUET provient étymologiquement de « *allos et ergon* », textuellement : *autre force*. On l'emploie plus couramment dans le sens de *réaction autre*.

Véritable mot protégée, il possède d'innombrables significations (TZANCK).

Dans le cadre de la tuberculose, nous lui en découvrons *au moins* 3.

Tout d'abord un sens très vague, très vaste :

A) Allergie : vertu qu'a l'organisme tuberculeux de se comporter autrement qu'un organisme neuf (WALLGREN).

Allergie : état autre, état nouveau.

On ne saurait tirer de ce terme le moindre renseignement précis. C'est ce que nous appellerons *le sens général du terme*.

B) En deuxième lieu, on emploie ce mot dans le sens Allergie : sensibilité tuberculinique.

Il est admis en effet que l'organisme tuberculeux *réagit* à la tuberculine, alors que l'organisme neuf n'y réagit pas. Donc, réaction nouvelle, réaction autre. Le terme est justifié étymologiquement.

Mais ce faisant on crée une équivoque grave : Par allergie on entendait simplement un « état nouveau ». Voici ce même vocable, définissant non plus un *état* vague et complexe, mais une *propriété* très spéciale, précise, limitée.

Bien plus, l'allergie, sens restreint, est de par ses circonstances d'apparition retardée, évidemment tributaire de l'allergie sens général.

Ce qui n'est qu'un simple jeu de mots, une *homonymie*, devient arbitrairement, une *interprétation*, une *explication*.

Expliquons-nous. On dit tout d'abord : « L'allergie tuberculinique *apparaît* au cours de l'état allergique ».

Puis on commence à créer l'équivoque : « L'état allergique se *traduit* par l'allergie tuberculinique », ce qui est une pétition de principes.

Dans un troisième stade, on rapporte d'autres éléments de la tuberculose, forcément contemporains de l'état allergique, à la propriété qui porte précisément le même nom. La proposition primitive devient : « Le phénomène de Koch, ou l'immunité, ou tout autre phénomène, *se traduisent* par l'allergie tuberculinique ». Ceci est manifestement abusif.

Finalement, changeant certains mots, supprimant les épithètes, on en arrive à la proposition suivante tout à fait arbitraire : « L'allergie *explique* le phénomène de Koch, l'immunité, ou tout autre phénomène. »

Cette évolution qui n'est pas du tout anormale dans le langage courant, est évidemment, facteur de troubles et d'incompréhensions.

Nous allons voir que ce mot « allergie » est encore cause d'autres méfaits.

C) *Il comporte en effet un troisième sens.*

On a remarqué que la réaction de surinfection *ressemblait* à certains accidents sériques ou anaphylactiques.

Divers auteurs ont été amenés à la baptiser d'un nom qui rappelât ces analogies et le mot qui s'est imposé a été inévitablement « *allergie* ».

Il est inutile d'insister; cette nouvelle homonymie entraîne évidemment les mêmes confusions et les mêmes protestations que précédemment, en les compliquant.

Résumons-nous en quelques mots : « *la réaction de surinfection ne se trouve éclairée par une notion « d'allergie » ni parce qu'elle coïncide avec l'apparition de la sensibilité tuberculinique, ni parce qu'elle ressemble à une réaction sérique* ».

Nous pensons ainsi avoir suffisamment expliqué notre point de vue sur l'aspect terminologique du problème de l'allergie et de l'immunité en tuberculose.

Notre conclusion est que nous éliminerons ces deux termes de la discussion sur le fond que nous allons aborder maintenant.

Rappelons le problème :

Au Congrès de la Haye, il se posait dans cette forme. « *Rôle de l'allergie dans l'immunité* ».

Pour nous, il s'exprimera ainsi :

« *Rôle des phénomènes d'allure toxique, anaphylactoïde, et rôle de la sensibilité tuberculinique dans la réaction de refus.* »

Nous voyons d'emblée que ce problème est double — Dans le présent chapitre nous ne nous attacherons qu'au premier :

Rôle des phénomènes d'allure toxique, anaphylactoïde, dans la réaction de refus.

Pour l'étudier, on dispose de plusieurs méthodes, ou *groupes de méthodes*.

1° Celles qui consistent à inhiber, chez l'animal surinfecté, les réactions du type toxique.

2° Celles qui consistent à déterminer chez l'animal des réactions toxiques pures et isolées.

Techniques également criticables, car l'on est obligé de procéder par artifices et il n'est pas certain que les aptitudes de réponse de l'organisme ainsi traité, ne soient pas profondément modifiées (E. WEILL).

Nous les laisserons de côté.

On peut aussi faire varier successivement dans le maximum de combinaisons possible, et toutes autres choses restant égales : la dose et la virulence des bacilles de surinfection, la date de surinfection, l'importance de la primo-inoculation, l'animal d'expérience, etc...

Il faut, de plus, étudier ces réactions, non seulement macroscopiquement, mais microscopiquement.

Tous ces travaux, ont été pratiqués de longue date.

Nous n'en rappellerons que quelques-uns, en nous excusant de rester très élémentaire dans cette exposition.

Etudions tout d'abord, l'influence des surinfections échelonnées en intensité, toutes autres choses étant égales : Commençons cette expérience par voie cutanée chez le cobaye.

CALMETTE et ses élèves, RÖMER ont déterminé avec précision la marche des faits (reprise également par DEBRÉ et BONNET).

1° Pour une surinfection très petite, de l'ordre de l'unité ou de la dizaine (autant qu'on puisse en juger, car cela est délicat) on ne produit aucun phénomène apparent.

2° Pour une surinfection un peu plus dense, de l'ordre de la centaine ou du millier, on observe vers le 4^e jour un nodule inflammatoire, dur, parfois accompagné d'une tu-

méfaction cutanée. Ce phénomène est passager, la rougeur, puis la tuméfaction se résorbent en moins d'un mois.

3° Au-dessus, pour une surinfection moyenne, apparaît un phénomène nouveau :

En quatre à cinq jours, il se forme un nodule dur, qui se ramollit par son centre, s'abcède, se fistulise en donnant issue à une matière grisâtre. Cet abcès évolue vers *la guérison* spontanée en trois à quatre semaines. Le phénomène est inconstant, en ce sens que parfois on ne peut obtenir par une inoculation de surinfection autre chose qu'un nodule dur qui se résorbe, ou bien un phénomène de Koch typique. Ces trois aspects portent le nom générique de « phénomène de Römer ».

4° Les surinfections encore un peu plus importantes aboutissent toujours à un phénomène de Koch.

Tel est l'aspect général des réactions engendrées par une gamme croissante de surinfections par voie cutanée, toutes choses étaient égales, par ailleurs.

Il semble a priori qu'il existe d'énormes différences entre ces divers phénomènes. Mais *l'étude histologique*, bien précisée par ROLLAND, va montrer qu'il n'en est rien et qu'il y a là une véritable *unité de réaction*.

L'analyse microscopique prouve, en effet qu'il existe toujours un *double processus* dont seules les proportions relatives varient : d'une part *une réaction de lyse et d'emmurement bacillaire*, histiocytaire et conjonctive (comparable à celle qui se produit chez l'animal neuf, mais apparaissant très tôt, et paraissant plus efficace puisque la disparition locale des bacilles se produit en quelques heures).

D'autre part *un processus congestif avec dilatation capillaire et diapédèse* qui persiste plusieurs jours, pour s'éteindre progressivement.

Les deux processus sont constants mais leurs proportions varient. En effet, lors des surinfections faibles, le processus congestif est réduit au minimum. Il augmente avec l'importance de la surinfection et atteint son maximum, dans le phénomène de Koch vrai. Signalons que dans ce

cas, les bacilles disparaissent *apparemment plus vite* que dans le cas précédent.

Ainsi donc la notion de dose intervient dans la genèse des accidents de surinfection.

Pour des *surinfections fortes* on observe des phénomènes aigus, de *type toxique*, traduits histologiquement par une congestion vasculaire intense et masquant ou déformant le processus de lyse et d'emmurement qui leur est associé.

Pour des *surinfections faibles* au contraire, beaucoup plus *proche des circonstances fortuites*, le processus congestif est réduit, peu intense, peu durable, et la *réaction monocyttaire d'emmurement et de lyse est nettement prédominante*.

Cette conclusion est valable pour d'autres animaux que le cobaye, à quelques nuances près.

Chez la plupart des animaux de la Catégorie II, les phénomènes hypertoxiques, ou l'escarrification ne s'observent que rarement pour des surinfections cutanées et seulement lorsqu'elles sont extraordinairement massives (CALMETTE).

D'autre part l'étude des surinfections par d'autres voies, tant chez le cobaye que chez les autres sujets, confirme également l'importance de la notion de dose.

Ainsi les *petites* surinfections par voies veineuse, pulmonaire, péritonéale, ne produisent rien d'apparent, alors que les *grandes* surinfections, de même ordre, déterminent des processus excessivement intenses mais en général curables et *ne laissant derrière eux aucune lésion spécifiquement tuberculeuse*. (Effet Charrin, phénomène de Bezançon et de Serbonnes, effet O. Bail, effet Rist et Rolland), travaux de CALMETTE, GUÉRIN, PARAF, E. LONG, etc.)

En résumé, « la symbiose organo-bacillaire détermine un *état de refus contre les surinfections* ».

Cet état se traduit par plusieurs sortes de phénomènes : *Phénomènes toxiques*, capables de déterminer la mort,

qui ne sont pratiquement déchainés que par des surinfections fortes.

Phénomènes leucocytaires et conjonctifs, constants, d'où la violence paraît exclue.

Les phénomènes toxiques appelés communément ALLERGIQUES, peuvent paraître favorables parce qu'ils raccourcissent le temps d'élimination des bacilles.

Mais on ne saurait les considérer autrement que comme des épiphénomènes dont l'UTILITÉ FINALISTE n'apparaît pas très clairement (surtout dans les cas, où ils entraînent la mort) : Les phénomènes toxiques ne renforcent pas la réaction de refus, ils en font simplement partie, sous certaines conditions.

Ces conclusions simples, constituent la réponse à la première partie du problème des rapports existant entre l'allergie et l'immunité. « Allergie » étant prise dans le sens de *phénomènes toxiques ou anaphylactoïdes*, et « immunité » dans le sens de *réaction de refus*.

Nous verrons dans le prochain chapitre la réponse à la deuxième partie du problème, considéré sous l'angle, *allergie : sensibilité tuberculinique*.

Remarquons que la simplicité de ces conclusions provient surtout, de ce que nous avons éliminé les termes ambigus et les homonymies.

Application.

Poursuivons ce travail dans le même esprit et recherchons maintenant *l'efficacité de la réaction de refus* chez les animaux des catégories I et II¹.

Nous avons vu que chez le cobaye, le *refus* est toujours efficace aussi bien si la surinfection a lieu par voie cutanée, que si elle est faite par d'autres voies.

Voyons si cette notion s'applique aux animaux de la catégorie II (lapins, bovins, canins, etc...)

(1) Dans tout ce qui va suivre, nous ferons de larges emprunts à CALMETTE, PHILIBERT, PARAF.

Pour ne pas surcharger ce travail de faits bien connus, nous nous bornerons à évoquer les conclusions des expériences classiques ¹.

A. *Pour des surinfections uniques.*

1° La surinfection cutanée entraîne moins de phénomènes suraigus, type phénomène de Koch, mais plus souvent des phénomènes subaigus type Römer (PHILIBERT et CORDEY).

2° Les surinfections, un tant soit peu importantes pratiquées par voie veineuse, ou par voie pulmonaire sont capables de déterminer une *granulie mortelle* (PHILIBERT, CALMETTE, VALTIS et SAENZ).

Par contre pour des surinfections UNIQUES mais FAIBLES, le refus est presque toujours *efficace*, dans ce sens qu'on observe que des phénomènes curables, passagers, n'entraînent pas le développement d'une tuberculose autonome.

Ces faits ont un intérêt théorique considérable. Ils montrent que *l'état de refus peut être forcé, être inefficace* dans certaines circonstances expérimentales, pour des surinfections *massives*, quoique *uniques*. Mais du point de vue pratique on ne saurait en tirer de conclusion, car ces surinfections sont toujours d'allure expérimentale.

B. *Etudions enfin ce qui se passe pour des surinfections répétées.*

Alors que chez le cobaye elles n'ont aucun effet spécial, et se comportent comme *autant de surinfections indépendantes* (ce qui se comprend puisque le refus est chaque fois complet), chez certains animaux de la catégorie II, elles peuvent déclencher à la longue des phénomènes particuliers : à savoir :

Soit un renforcement des capacités de refus, vérifiées ultérieurement par une surinfection massive expérimentale (ALLEN KRAUSE et WILLES).

(2) Voir PARAF. L'immunité et la tuberculose.

Soit, ce qui est capital, une tuberculose spécifique mortelle, en général granulique (CALMETTE). Là encore *le phénomène de refus est dépassé, forcé*.

En résumé, chez les animaux de la catégorie II, le refus n'est pas aussi efficace que chez le cobaye. Ceci est conforme aux travaux de BOQUET et de PARAF. Ces auteurs insistent en effet sur cette constatation qui ont pour eux force de loi.

« L'immunité (réaction de refus) est fonction, toute chose étant égales par ailleurs, de la facilité avec laquelle le bacille se répand dans les humeurs et les tissus »... « cette capacité varie d'une race animale à l'autre » ¹.

On comprend ainsi que l'animal le plus sensible à la tuberculose, le cobaye puisse présenter la réaction de refus la plus efficace.

Rappelons enfin ce fait en apparence paradoxal, que l'efficacité de la réaction de refus est indépendante, et peut-être même en raison directe de la gravité clinique de la tuberculose primaire (ce qui est conforme à la loi de BOQUET citée précédemment). Il semble en effet que plus la tuberculose est grave, et extensive, plus les phénomènes de refus sont brusques, totalement et rapidement efficaces.

Nous retrouverons cette notion plus loin.

Telles sont les différentes réflexions qui nous ont été suggérées par l'étude de la surinfection chez l'animal.

Elles ne prétendent pas être complètes. Nous nous sommes borné à celles qui nous seront directement utiles plus loin, tout en essayant de rester *objectif* et *pratique*.

Conformément à notre plan et avant de clore ce chapitre, nous allons insister sur deux ordres de phénomènes plus *théoriques* et *d'utilisation doctrinale*, que nous n'avons fait qu'effleurer jusqu'ici.

1°) Nous avons entrevu qu'il existait une *grande similitude histologique* entre les lésions de *primo-infection* et

(1) PARAF citant BOQUET.

celles de surinfection. Sur cette similitude, des auteurs ont récemment insisté (BOQUET, LEROY et GARDNER).

Tout se passe comme si une surinfection déclenchait *qualitativement* les mêmes réponses organiques qu'une primo-infection (enkystement, lyse, etc...).

Mais *quantitativement*, ces réponses sont accélérées et semblent plus efficaces (disparition des bacilles en quelques heures par lyse et fragmentation rapide, avec parfois constitution d'une ébauche de follicule qui se résorbe ultérieurement). Cette similitude permet d'envisager *l'unité de processus*, la spécificité relative des réactions de l'organisme vis-à-vis du bacille de Koch (qu'il soit neuf ou déjà en état de symbiose).

Par ailleurs, l'histologie de ces lésions de surinfection permet de déceler un fait troublant :

2° Tous les auteurs qui se sont attaqués au problème de la surinfection ont constaté que, lorsqu'on extirpe en bloc, la région de l'injection, et qu'on en inocule le broyat à un cobaye neuf, on le tuberculise à coup sûr (tout au moins, si on opère peu de jours après l'inoculation (METCHNIKOFF, FIESSINGER, BOQUET, VALTIS, etc.).

Autrement dit, quoique en apparence efficace, la réaction de refus ne détruit pas complètement le bacille.

En réalité, il faut formuler une réserve nécessitée par le fait que ces bacilles résiduels ne sont pas, ou sont mal colorables par le Ziehl, qu'ils sont fragmentés, lysés, granulaires (exactement comme les bacilles enkystés de la symbiose primaire. CALMETTE).

Donc, la réaction de refus n'est protectrice que dans le domaine pratique, mais en fait, tout se passe comme s'il restait in situ une petite quantité de bacilles virulents quoique anormaux (BURNET, BOQUET, PARAF, S. METALNIKOV, RICHET et HAUDUROY, RIST et ROLLAND).

Là réside, semble-t-il, le véritable problème de l'immunité en tuberculose, à savoir, l'impuissance vraie de la réaction de refus contre les bacilles de surinfection.

Nous retrouverons ces notions plus loin.

Conclusion.

Nous venons de passer en revue très brièvement, divers aspects de la surinfection bacillaire

Résumons-les.

1° La question terminologique a une énorme importance dans la compréhension des problèmes basés sur la surinfection bacillaire de l'animal tuberculisé. Il vaut mieux commencer par éliminer complètement les termes « immunité » et « allergie », qui sont ambigus, et s'en tenir aux faits.

2° On voit alors que chez le cobaye, l'état de symbiose, entraîne constamment des conséquences telles, que les surinfections ne peuvent, en aucun cas, déclencher de nouvelle tuberculose. Pour simplifier, nous avons nommé ce phénomène « réaction de refus », sans y mettre la moindre intention pathogénique.

3° Cette réaction de refus est composée d'au moins deux éléments distincts :

L'un, leucocytaire et conjonctif, constant, reproduit à peu près la lésion de primo-infection, mais avorte et se résorbe ultérieurement.

L'autre, congestif, vasculaire, accompagne les phénomènes toxiques qui apparaissent pour des *surinfections massives* expérimentales. Ces phénomènes toxiques sont souvent appelés « allergiques ».

Comme ils paraissent jusqu'à un certain point renforcer l'efficacité de la réaction de refus, on pourrait, en s'en tenant à la terminologie habituelle, dire, que l'allergie (type toxique) *renforce* l'immunité. Mais il ne s'agit là que d'une question de mots.

4° En fait l'efficacité (finaliste), de la réaction de refus, hors les cas de mort qu'elle entraîne parfois, est toujours complète chez le cobaye, dans ce sens qu'une surinfection ne déclenche jamais de nouvelle tuberculose.

Par contre, chez les animaux de la catégorie II, ces surinfections massives, ou *répétées*, peuvent entraîner une nouvelle tuberculose.

La réaction de refus n'est donc pas toujours efficace.

5° A côté de ces faits objectifs, absolus, nous devons signaler un phénomène troublant.

C'est que, même chez le cobaye la réaction de refus n'est efficace qu'en apparence.

En réalité, dans la région surinfectée persistent toujours pendant un certain temps des éléments bacillaires, mal colorables, mais virulents pour d'autres animaux.

Ce fait très général a une grande importance théorique.

Rappelons enfin que, toujours dans le domaine théorique, nous avons laissé en suspens la question de savoir *pourquoi* les réactions de refus n'avaient d'efficacité apparente que contre les surinfections et non contre l'infection primaire.

CHAPITRE III

SENSIBILITE A LA TUBERCULINE

Dans ce chapitre, nous allons envisager le problème de la tuberculose animale sous le dernier aspect qui nous intéresse.

Plus haut nous avons été amené à plusieurs reprises, à parler de la *tuberculine*.

Nous avons rappelé que l'injection de tuberculine déclanche chez les sujets déjà tuberculeux des phénomènes spéciaux que certains appellent « allergiques ».

Au cours d'une longue discussion, nous avons montré que ce terme était ambigu et qu'il valait mieux l'éviter. Puisque l'organisme tuberculeux devient *sensible* à la tuberculine, ce terme de « sensibilité » admis par beaucoup d'auteurs paraît devoir être utilisé avec avantages, à condition, comme toujours, de n'y attacher aucune valeur pathogénique.

Ce point terminologique étant acquis, il va falloir envisager ici le fond du deuxième problème, laissé en suspens plus haut : les rapports existant entre « l'immunité », pour nous, *réactions de refus aux surinfections exogènes*, et « l'allergie », pour nous *sensibilité tuberculinique*.

Cette étude comprendra elle-même deux parties. Dans la *première*, nous rapellerons des faits connus, concrets.

Dans la *seconde*, nous nous hasarderons à échaffauder quelques hypothèses nous paraissant découler logiquement des observations précédentes.

1^{re} Partie. — Nature de la sensibilité tuberculinique.

KOCH découvrant la tuberculine pensait avoir réalisé une lymphé curative de la tuberculose. De fâcheuses conséquences jetèrent cette thérapeutique dans le discrédit.

Plus tard d'autres auteurs, CALMETTE en particulier, AUCLAIR et PARIS, reprirent l'étude de ce corps, et en étudièrent longuement les propriétés.

On obtient la tuberculine à partir de cultures de B. K. en bouillon. On procède par filtrats et décantations successives à l'alcool, éther, acétone, ce qui permet d'éliminer diverses impuretés.

On a ainsi une protéine complexe, présentant les réactions typiques des albuminoïdes et que l'on considère comme un corps *diffusible spécifique, contenu en quantité appréciable dans les corps microbiens.*

Il existe en réalité plusieurs tuberculines, obtenues en faisant varier la technique de préparation. Ces corps ne diffèrent les uns des autres que par des nuances. Mais les tuberculines contiennent souvent des impuretés. Celles-ci, peptones, albumoses, ou autres, peuvent avoir des effets propres, qui ne sont pas négligeables. Il importe donc de bien connaître les propriétés de la tuberculine dont on se sert.

Résumons, les principaux effets de l'infection de tuberculine chez l'animal.

En premier lieu, et il ne faut jamais perdre de vue ce point, la tuberculine n'a pour ainsi dire aucune action pathogène directe chez l'animal neuf quand on l'inocule par voie cutanée.

Elle est cependant *toxique* dans une certaine mesure, pour le système nerveux, mais son action ne rappelle en rien la tuberculose classique (CALMETTE).

Ce fait permet d'affirmer avec JOUSSET et VAUDREMER, que ce corps n'est pas *une toxine tuberculeuse* au sens vrai du terme. Par définition en effet, une toxine doit être

capable de réaliser tout ou partie de la symptomatologie de la maladie dont est responsable le microbe porteur.

Ce n'est donc pas le cas, et cette restriction trop souvent perdue de vue est importante.

Si la tuberculine n'est pas une toxine, elle n'en a pas moins des effets pathogènes très importants; mais *seulement* chez l'animal tuberculeux.

En d'autres termes, l'animal tuberculeux se différencie de l'animal neuf par une « allergie tuberculinique », ou mieux, par une grande *sensibilité* à la tuberculine.

Ceci posé, nous pouvons analyser les principaux caractères de cette sensibilité : On sait qu'elle apparaît quelques jours ou quelques semaines après la primo-inoculation, qu'elle se traduit par un triple phénomène; *général*, élévation thermique; *local*, rougeur, tuméfaction pouvant aller jusqu'à la nécrose; enfin *focal*, réaction hyperhémique et leucocytaire au niveau des lésions préexistantes.

Histologiquement, une injection de tuberculine déclenche des phénomènes d'une nature spéciale. Ils sont très comparables à ceux qui accompagnent les *surinfections* bacillaires (CALMETTE).

D'une part, apport monocytaire avec phénomène d'emmurement et parfois constitution d'un follicule typique; d'autre part, congestion et diapédèse pouvant aller jusqu'à la nécrose.

Cette similitude d'action, qui rapproche également la lésion tuberculinique de celle de la primo-infection doit être retenue, elle constitue un élément théorique *important*.

La cause profonde, la nature de cette sensibilité est encore hypothétique. Nous n'en connaissons pas le sens véritable, mais seulement les effets.

La plupart des auteurs s'entendent pour admettre qu'elle est liée à une propriété cellulaire et non pas humorale. BORDET se demande comment une telle propriété peut intéresser toutes les cellules de l'organisme. A cela, ROGERS, FUNK, répondent qu'il peut s'agir d'une sensibili-

sation d'ordre physique ou chimique, *transmise* par les humeurs et fixée sur les cellules. (Le rôle du tissu réticulo-endothélial a été invoqué également) (NASTA).

D'autre part, la sensibilité tuberculinique n'est *pas spécifique*, au sens absolu du terme. Il semble que des substances voisines, extraites de bacilles tels que coli, vibron cholérique, etc..., puissent déterminer des phénomènes analogues chez l'animal tuberculeux (BORDET, SANARELLI et SCHWARZMANN), etc., etc. Nous n'insisterons pas sur ces problèmes, qu'il ne nous appartient pas d'étudier.

Nous ne retiendrons que le point le mieux démontré à l'heure actuelle qui est le suivant : Pour qu'il y ait sensibilité tuberculinique, il faut qu'il existe *une symbiose* entre l'organisme supérieur et le bacille acido-résistant, symbiose dont nous avons précisé plus haut les caractères et dont le principal est *la persistance de tissu tuberculeux*.

On explique ainsi que l'infection par bacilles morts (enrobés dans la paraffine) ou rendus avirulents (B. C. G.) puisse temporairement déterminer cette sensibilité (puisqu'ils entraînent des lésions réalisant l'aspect type de la symbiose) et que, par contre, les bacilles aviaires, pisciaires, paratuberculeux ne la créent pas (puisqu'ils sont *indifférents* pour des organismes autres que les oiseaux ou les poissons).

On conçoit également que l'injection de tuberculine ne suffise pas à elle seule à créer l'état de sensibilité chez un animal neuf, et de même que la sensibilité tuberculinique ne puisse se transmettre passivement par une technique type PRAUTZNITZ-KUTSNER, le témoin n'étant pas en état de symbiose.

En résumé, la sensibilité tuberculinique qui n'est pas, nous venons de le voir, sans rapports apparents avec l'anaphylaxie (DEBRÉ), en diffère par un point essentiel.

En effet, ni la tuberculine, ni le B. K. entier ne peuvent se comporter en antigènes préparants proprement dits, ils n'ont d'action que par l'intermédiaire de la sym-

biose et *cette réaction en deux temps* n'a guère d'analogie dans la pathologie générale (CALMETTE, J. A. WEILL).

2^e Partie. — Caractères de la sensibilité tuberculinique.

A. Manière de la rechercher. Tests à la tuberculine.

On dispose pour étudier la sensibilité tuberculinique de *divers tests*, cuti, percuti, intradermo, ophtalmo-réactions.

Ils sont trop connus pour que nous les décrivions, ou même pour que nous insistions sur leur valeur comparative.

Mais il nous faut remarquer que ces tests ne font ressortir qu'une partie de la sensibilité tuberculinique, partie localisée à la région intéressée par le test. C'est pour cela que l'on admet que l'intradermo-réaction, qui met en valeur la sensibilité interstitielle, est préférable aux cuti ou ophtalmo-réactions qui n'intéressent qu'un tissu spécial : l'ectoderme.

Valeur de ces tests.

Quoiqu'il en soit, il est un fait qu'il ne faut pas négliger : c'est que ces tests sont *grossiers*.

Ils sont basés en effet sur l'observation de phénomènes macroscopiques que l'on peut qualifier de gigantesques si on les compare aux mêmes réactions étudiées histologiquement.

Il faut, pour les faire apparaître, des doses considérables du produit.

La comparaison entre la cutiréaction nécessitant la tuberculine brute, l'intradermo réaction qui peut être positive pour une dilution au 1/10000, et l'*histologie*, qui révèle des réactions cellulaires notables pour des dilutions au un millionième, confirme cette notion.

Avant d'entamer une discussion sur les rapports de la sensibilité tuberculinique avec divers points de la tuberculose, il importe de ne pas perdre de vue que l'on devra envisager ces rapports sous deux angles :

l'angle pratique basé sur les tests,

l'angle théorique basé sur l'histologie.

Etudions donc la sensibilité tuberculinique chez l'animal tuberculeux. — Angle pratique.

Elle apparaît vers le 12^e jour d'une tuberculose expérimentale normale. Elle croît rapidement, aboutit à un plafond et ne subit plus que de légères variations dans le cours de la vie.

Cependant, à la période terminale de l'affection, elle peut disparaître : c'est ce que PIRQUET a appelé « l'anergie agonale ».

De même divers états (gestation, cachexie) et certaines techniques (répétition de petites injections sous-cutanées de tuberculine (JENSEN, BALDWIN, GARDNER et WILLIS, etc.) peuvent faire disparaître les tests, peuvent déclencher une *désensibilisation apparente*.

Par ailleurs, chez certains animaux, mais rarement chez le cobaye, on observe des *variations spontanées* dans l'intensité des tests. Ces variations sont toujours assez mal définies : elles paraissent en rapport ou avec les poussées évolutives de la maladie, ou avec les modifications de l'état général. Quoiqu'il en soit, il est nécessaire de formuler, sur les atténuations ou disparitions des tests, une grosse réserve :

Il est très difficile d'étudier de près ces variations.

En effet, *ou bien l'on pratique ces tests à des dates éloignées* et il est impossible alors de savoir *qui a commencé*, de la variation de la sensibilité, ou de la modification de la tuberculose. Ou bien, *l'on pratique des tests fréquents et répétés*, et l'on n'est pas sûr de n'avoir pas modifié la sensibilité cutanée, de n'avoir pas involontairement *praticqué* une désensibilisation.

Nous pensons qu'il y a lieu de tenir compte de cette

restriction avant de tirer des conclusions d'éventuelles causes ou conséquences de l'anergie.

Rappelons enfin, comme le font très justement remarquer BEZANÇON, TROISIER, que les variations des tests tuberculiniques en plus ou en moins, n'impliquent pas forcément que l'état de sensibilité soit profondément modifié.

C'est là l'angle *théorique* dont nous parlions plus haut.

En particulier dans les cas *d'anergie* naturelle ou artificielle, les réactions générales, focales et plus encore l'histologie prouvent que la sensibilité persiste toujours. On n'a donc pas le droit d'affirmer « l'anergie », mais seulement, la DISPARITION DES TESTS.

Cette conclusion sur la relativité de la valeur des tests est importante, car nous le verrons plus loin, elle sera applicable à l'homme.

Passons à l'étude de l'aspect des tests dans les différentes circonstances de la tuberculose. D'innombrables expériences ont été pratiquées à ce sujet. Nous ne voulons pas les résumer, car cette énumération serait fastidieuse.

Nous citerons les travaux de PIRQUET, CALMETTE, RÖMER, KÜSS, RIST, ROLLAND, JENSEN, DEBRÉ, BOQUET, VALTIS et SAENZ, BURNET, etc., etc...

De ces études se dégagent deux idées générales :

1^o) *L'absence d'influence de la gravité de la tuberculose, (considérée comme une maladie et non seulement comme une symbiose) sur l'aspect objectif de la sensibilité tuberculinique, c'est-à-dire sur les tests;*

2^o) *La nette influence des injections de tuberculine sur la marche de la tuberculose.*

La première proposition mérite explication.

Alors que *l'existence* de la sensibilité tuberculinique est liée intimement à la *présence* d'une symbiose, son *intensité apparente* (pratique) ne paraît pas obéir avec constance à la *gravité* de la tuberculose.

Certaines tuberculoses *graves*, donnent des *tests forts*, d'autres des *tests faibles*. Inversement la tuberculose bé-

nigne due au B. C. G., peut très bien s'accompagner de violentes réactions cutanées à la tuberculine ou au contraire de tests minimes.

Il y a là une contradiction apparente, que nous signalons pour l'utiliser ultérieurement sans chercher à l'expliquer ici. Nous voulons opposer à ce fait la réelle influence des injections tuberculiniques sur la tuberculose en évolution, c'est-à-dire ce que l'on appelle l'action *focale*.

Il faut d'ailleurs remarquer que si le pronostic des lésions locales déterminées par une injection tuberculinique est favorable (puisque'il s'agit de phénomènes inflammatoires et congestifs, passagers et résolutifs) il n'en est pas de même *pour les réactions focales* qui peuvent conserver leur *caractère propre de lésion tuberculeuse*, tout en s'*aggravant*. Il y a là une *dualité* d'action qui est à retenir.

Etudions pour terminer les rapports existant entre la sensibilité et la réaction de refus.

Ces rapports sont, comme les autres, à considérer selon deux angles, théorique et pratique.

Ils sont basés sur des conclusions objectives des chapitres précédents.

a) Rapports théoriques, qualitatifs.

1°) De quoi témoigne la sensibilité tuberculinique ? De l'existence d'une symbiose organo-bacillaire.

2°) Quelles sont les conditions nécessaires pour qu'il y ait une réaction de refus ? Qu'il existe une symbiose.

3°) Quel est le pourcentage d'erreurs des deux propositions précédentes ? Extrêmement faible.

L'examen de ces trois propositions nous montre avec évidence que lorsque l'on décèle la sensibilité tuberculinique, il est à peu près sûr qu'un état de refus existe également (CALMETTE).

Lorsque les tests sont absents, l'existence de la *réaction de refus est liée aux causes d'erreurs d'appréciation de l'existence de la sensibilité*.

b) *Problème pratique, qualitatif.*

WALLGREN insiste sur ce que *l'efficacité* de la réaction n'a pas de rapports avec *l'intensité* apparente des tests. Ainsi, les cobayes en « anergie agonale », les animaux « désensibilisés » présentent, bien que leurs tests soient nuls, des réactions de refus aussi violentes, aussi efficaces que n'importe quel animal normalement sensible.

Par ailleurs, les sujets de la catégorie II qui voient leur réaction de refus *forcée* par des surinfections massives ou répétées, peuvent présenter des tests forts.

Ainsi pratiquement, l'intensité forte des tests ne témoigne pas d'une efficacité particulière de la réaction de refus alors que la constatation d'un test positif signifie à coup sûr qu'il existe une réaction de refus.

Ici encore nous retrouvons la contradiction apparente existant entre la présence effective de la sensibilité tuberculinique et l'intensité variable des tests.

Ceci permet de dire, avec CALMETTE que les tests sont imparfaits, et n'ont qu'une valeur de témoignage. Vouloir en tirer des mesures précises est illusoire, tout au moins quand il s'agit de la gravité de la tuberculose initiale et de l'efficacité de l'état de refus.

Passons à l'étude d'une propriété intéressante, quoique peu connue, de la tuberculine.

Ce corps, nous l'avons vu, ne possède pas *d'action pathogène* appréciable chez l'animal neuf. Mais il serait inexact de dire que l'injection de tuberculine n'a *aucune influence* sur cet animal.

Il y a longtemps que VAUDREMER a montré que la tuberculose est infiniment plus grave chez le cobaye préparé 3 semaines auparavant par une dose convenable de ce corps.

L'expérience est facile à réaliser. Nous avons voulu l'essayer pour notre propre compte; malheureusement, tous nos animaux sont morts d'épizootie et faute de temps,

nous n'avons pu la reprendre. On prend des cobayes indemnes de tuberculose et on leur injecte sous la peau 1/4 de centimètre cube de tuberculine brute standard. 8 jours plus tard on répète l'injection, mais avec 1/2 centimètre cube. Enfin 3 semaines après cette dernière injection préparante, on inocule les animaux avec une suspension bacillaire virulente. On inocule également avec cette suspension des animaux témoins, neufs et aussi semblables que possible aux animaux préparés.

On constate que les cobayes tuberculinisés meurent 2 à 3 mois avant les témoins qui, eux, succombent en six à huit mois, comme il est normal.

Du point de vue théorique, cette expérience a une grosse valeur. Elle montre que l'on peut *sensibiliser*¹ un animal au bacille de Koch en employant certains extraits de ce bacille, à condition toutefois que ces extraits soient véritablement isolés et non *contenus ou accompagnés* par des corps microbiens, auquel cas on observerait une symbiose passagère, mais typique.

Du point de vue pratique, elle montre également que la répétition de cutis ou d'intradermos réactions concentrées chez un animal neuf n'est peut-être pas sans influence sur une tuberculisation ultérieure.

Cette conclusion, qui est peu connue, sinon originale, mérite réflexion. Nous y reviendrons.

Pour terminer ce chapitre, nous allons sortir de la note pratique et envisager d'une importance doctrinale certaine.

Nous avons vu que la présence de la sensibilité tuberculinique (théorique) permettait d'affirmer à coup sûr que la réaction de refus existait également. Peut-on aller plus loin, et envisager des rapports plus étroits d'ordre pathogénique entre ces deux phénomènes ?

Nous le pensons, mais ces rapports étant hypothétiques, doivent tenir une place à part dans ce chapitre con-

(1) Sensibiliser : rendre plus sensible (sans idée pathogénique préconçue).

sacré surtout à l'étude des faits. Tout ce qui va suivre doit donc être considéré comme étant sans liens directs avec l'exposé qui précède.

1°) Réaction de refus et sensibilité tuberculinique surviennent à la même époque de la primo-infection.

Cette notion, connue de longue date, considérée comme un argument important ne serait pas suffisante à elle seule pour emporter la conviction. Mais il en est d'autres.

2°) Histologiquement, en effet, il existe de grandes analogies entre la réaction créée par la surinfection bacillaire (CALMETTE-ROLLAND) et celle créée par une injection tuberculinique. Même réaction d'enkystement, appel histiocyttaire, réaction giganti-cellulaire et folliculaire pour de petites doses, même processus congestif, diapédèse et tendance à l'escarrification pour de fortes doses (CALMETTE).

3°) Par ailleurs, dans une série d'expériences ingénieuses, PARAF a montré que l'on pouvait obtenir un phénomène péritonéal toxique type O. Bail, en injectant dans le péritoine un mélange de tuberculine et de bacilles à des doses telles qu'isolément elles ne produiraient rien d'apparent. (PARAF, loc. cit.)

4°) Enfin en dégraissant des bacilles de Koch, on arrive à les débarrasser de la plus grosse partie de leur tuberculine. Une surinfection réalisée avec ces corps ne produit aucun phénomène macroscopiquement notable (AUCLAIR, VAUDREMER).

Ces arguments permettent de penser, sous réserves, que la réaction de refus fait partie intégrante de ce phénomène d'ordre plus général qu'est la sensibilité à la tuberculine de l'organisme en état de symbiose. Autrement dit, la réaction de refus de l'organisme serait *orientée contre* la tuberculine que contiennent les bacilles surinfectants et non contre les bacilles eux-mêmes. Ceux-ci seraient détruits en quelque sorte incidemment, parce qu'ils comportent dans leur structure un corps contre lequel l'organisme manifeste une intolérance acquise.

Si l'on transpose cette dernière proposition en langage

courant, on voit qu'elle constitue une réponse, évidemment hypothétique, au deuxième problème posé sur la question des rapports existant entre « l'immunité et l'allergie », prise dans le sens de sensibilité tuberculinique.

Réponse qu'on peut formuler :

La sensibilité tuberculinique, phénomène général, comporte parmi ses manifestations la réaction de refus.

Nota. — Nous avons été frappés, en étudiant la surinfection de ce que la réaction de refus ne paraît jouer avec efficacité que contre les bacilles de surinfection et non contre la primo-infection elle-même. Cette contradiction constituant *l'essentiel du problème* des rapports entre l'immunité et l'allergie.

Nous pouvons formuler à nouveau ce problème, en l'appuyant sur les notions précédentes, notions qui sont, répétons-le, hypothétiques.

Nous dirons :

« La sensibilité tuberculinique est un phénomène qui permet à l'organisme en symbiose de *détruire* les bacilles surinfectants, mais pour une raison inconnue, cette sensibilité n'agit pas, ou est impuissante, lorsqu'il s'agit des bacilles primaires ».

Conclusions.

Ce chapitre a été avant tout consacré à une étude partielle et résumée, mais objective de la sensibilité de l'organisme à la tuberculine.

Nous avons, ici encore, rappelé l'importance du problème terminologique, et condamné l'usage du mot *allergie*, trop ambigu.

Nous sommes arrivés à deux ordres de conclusions : les unes pratiques, les autres théoriques.

Les conclusions pratiques peuvent se schématiser ainsi :

1^o) La tuberculine, produit microbien complexe, contenu dans le bacille de Koch, et diffusible, n'a pour ainsi dire aucune action sur l'animal neuf. Ce n'est donc pas une toxine vraie.

2°) Seul l'organisme tuberculisé, en symbiose, présente pour ce corps une sensibilité extrêmement accusée qui n'est pas sans rapports avec l'anaphylaxie, mais en diffère par un point essentiel : elle ne peut être créée par le corps déchaînant.

3°) On met en évidence la sensibilité tuberculinique au moyen de *tests* cutanés.

Ces tests sont très grossiers, basés sur une réaction macroscopique intense. Les renseignements fournis par eux doivent être soumis à une critique serrée.

a) Si les tests sont positifs, ils témoignent à coup sûr de l'existence d'une symbiose, et de tout ce qui s'en déduit : en particulier d'une réaction de refus vis-à-vis des surinfections.

b) Par contre on n'en peut tirer aucune notion de mesure, ni de la gravité de la tuberculose initiale, ni de l'efficacité réelle des réactions de refus.

5°) L'apport de tuberculine a une influence aggravante sur les lésions en évolution.

6°) La tuberculine aurait, chez l'animal neuf, des propriétés préparantes vis-à-vis d'une tuberculisation ultérieure.

A côté de ces faits d'ordre pratique, on doit en signaler qui sont d'intérêt surtout doctrinal.

1°) En se basant sur certaines analogies, il n'est pas impossible d'admettre que les réactions de refus constituent une modalité de la sensibilité tuberculinique.

Cette conclusion permet d'envisager le rapport de l'allergie avec l'immunité (terminologie classique) sous un angle spécial. Elle laisse en suspens une question importante : la raison pour laquelle la sensibilité tuberculinique n'a d'action que vis-à-vis des bacilles de surinfection et non contre les bacilles primaires.

Conclusion générale de l'étude sur la Tuberculose animale.

Une idée générale s'est dégagée progressivement, la *dualité* du problème de la tuberculose.

La nature, l'essence de cette affection ne peuvent être envisagées, étudiées, approfondies, qu'après en avoir défriché les abords, c'est-à-dire, d'une part fixé la terminologie, d'autre part classé les faits d'expérimentation.

Nous avons essayé de réaliser ce travail préparatoire, en ce qui concerne la tuberculose animale.

Nous allons pouvoir passer à l'étude de la tuberculose humaine, et là encore tenter ce défrichement superficiel. Bien entendu, nous utiliserons au maximum les résultats de ces chapitres, consacrés à la tuberculose animale.

Lorsque nous penserons en avoir terminé avec ce sujet, nous passerons à l'exposé de quelques hypothèses théoriques personnelles.

TROISIEME PARTIE

RAPPORTS DE L'IMMUNITÉ ET DE L'ALLERGIE AVEC LA TUBERCULOSE HUMAINE

L'expérimentation est à peu près impossible chez l'homme. L'anatomie pathologique ne permet généralement de connaître que des lésions dans leurs stades avancés.

Beaucoup d'aspects de la tuberculose humaine échappent donc à l'investigation et l'on doit procéder par analogies et rapprochements avec ce que l'on sait de la tuberculose animale.

Ces rapprochements doivent être effectués avec prudence, non seulement du cobaye, mais même des animaux de la catégorie II, à l'homme.

Nous nous servirons donc des notions acquises précédemment, tout en restant sur la réserve, lorsque l'analogie ne nous paraîtra pas évidente.

Au cours de cette partie, après un bref exposé de la marche normale de la tuberculose chez l'homme, nous étudierons :

1° les rapports des différents aspects de la tuberculose avec *l'immunité*;

2° les rapports de ces mêmes aspects avec *l'allergie*.

Nous serons amené à employer certains termes dont nous avons discuté le bien-fondé dans la première partie. Pour éviter toute confusion, nous ferons suivre chacune

des expressions litigieuses de la signification que nous lui présentons.

Rappelons très brièvement que pour nous :

— *l'immunité de surinfection* doit être nommée *réaction de refus*;

— *le terme d'allergie* possède au moins trois sens distincts :

un sens général, « *état autre* » ;

deux sens restreints : d'une part *phénomènes toxiques* ou *anaphylactoïdes*; d'autre part, *sensibilité à la tuberculine*.

— L'évolution de la primo-infection est commandée par une somme algébrique de facteurs divers, que nous avons nommée pour abréger : *le potentiel évolutif* de la maladie.

Chacun de ces termes peut être rétabli dans la terminologie habituelle, sans que le sens général en souffre.

CHAPITRE I

EVOLUTION SCHEMATIQUE DE LA TUBERCULOSE HUMAINE

Cet exposé est dépouillé de toutes vues doctrinales¹. L'individu neuf soumis à un contact bacillaire présente une primo-infection grave, bénigne ou latente qui s'accompagne du virage de la cuti-réaction.

Si cette primo-infection n'est pas mortelle, il se produit ultérieurement un stade de latence parfois entrecoupé d'épisodes fugitifs (tuberculoses inflammatoires).

Plus tard, il peut apparaître une maladie d'allure très spéciale, que l'on appelle la tuberculose chronique du type adulte (mauvais terme d'ailleurs, puisque celle-ci survient avec le maximum de fréquence chez les adolescents). Il peut exister également des épisodes aigus, des foyers tuberculeux à distance, des généralisations.

Tous ces phénomènes sont inconstants, et la plupart des sujets tuberculisés ont une vie normale, et meurent sans avoir subi ces accidents.

(1) DUFOUT et BRUN. Tuberculose et Stades de Ranke. Jour de méd. de Lyon, 5 juin 1937.

CHAPITRE II

RAPPORTS DES DIFFERENTS ASPECTS DE LA TUBERCULOSE HUMAINE AVEC L'IMMUNITE

Nous avons longuement insisté, au cours de la tuberculose animale, sur ce que ce problème est artificiel et d'ordre terminologique (page 30).

Nous ne reprendrons donc pas ici une discussion stérile. Il y a dans la tuberculose des aspects *favorables* ou *défavorables* pour le sujet qu'elle frappe.

Les aspects favorables ne peuvent être considérés comme des phénomènes de défenses intentionnels ou finalistes, mais comme des réactions normales, au même titre que les faits défavorables.

Il importe donc peu de qualifier ou non ces aspects du nom « d'immunité ». Ce qui est capital, c'est de savoir, comme DEBRÉ l'admet, que l'immunologie telle qu'elle est actuellement conçue, est impuissante à expliquer la marche de la tuberculose.

CHAPITRE III

RAPPORTS DES DIFFERENTS ASPECTS DE LA TUBERCULOSE HUMAINE AVEC L'ALLERGIE

Précisons tout d'abord ce que nous allons entendre par allergie.

Non pas « l'allergie générale », beaucoup trop vague, beaucoup trop imprécise pour mériter une discussion.

Rarement « l'allergie toxique ou anaphylactoïde en rapport avec des surinfections massives. Cet ordre de phénomènes ne se voyant pour ainsi dire jamais chez l'homme.

Il s'agira donc de « l'allergie tuberculinique ».

C'est dire que le véritable titre de ce chapitre doit être ainsi conçu.

Rapports des différents aspects de la tuberculose humaine avec la sensibilité à la tuberculine.

Ceci commande d'emblée une importante restriction. Nous avons vu que pratiquement il n'existe pour explorer la sensibilité à la tuberculine, qu'un moyen grossier et entaché d'erreur : les tests cutanés.

La cuti-réaction de VON PIRQUET est sévèrement jugée à l'heure actuelle. La percuti-réaction est peut-être meilleure, les intradermo-réactions sont en général préférées, mais ne sont pas à l'abri de la critique. (BAIZE).

Faute de méthodes plus précises (histologiques), toute la partie théorique, doctrinale, de la question est fortement sujette à caution.

Nous serons donc obligés, au cours de ce qui va suivre, de n'envisager plusieurs problèmes que sous l'angle pratique et objectif, lié à l'aspect macroscopique des tests. D'autres problèmes, au contraire, exclusivement théoriques ou mixtes, se ressentiront de ce doute *initial*.

Plan général. — Nous étudierons successivement les rapports de la sensibilité tuberculinique avec :

- I. la tuberculose primaire;
- II. la tuberculose du sujet anciennement contaminé.

§ 1. — Rapports avec la Tuberculose primaire.

Pour éviter toute ambiguïté, nous nous limiterons étroitement aux cas de sujets *certainement* neufs (jeunes enfants) venant d'être soumis à une primo-contamination indubitable.

Nous ne traiterons pas ce point dans son ensemble, mais en une série de problèmes juxtaposés.

1^{er} PROBLÈME : purement pratique.

Valeur diagnostique des tests tuberculiniques au cours de la primo-infection.

Cette valeur peut être considérée sous deux aspects.

a) *Les tests sont positifs* : ils témoignent avec une quasi certitude de l'existence d'une symbiose au bacille de Koch (CALMETTE), ils comportent donc toutes les conséquences communément admises de cette symbiose. Enfin ils permettent dans un certain nombre de cas, de rapporter à la tuberculose un processus morbide de nature inconnue.

Nous n'insisterons pas plus, tout ceci étant admis par l'ensemble des auteurs.

b) *les tests sont négatifs* : ceci signifie-t-il qu'il n'existe pas de symbiose bacillaire ?

Cette difficile question vient de faire l'objet d'un débat

à l'Académie de Médecine (BEZANÇON, BRAUN, FREY-RAGU et ARRIBEHAUTE).

Ces auteurs apportent des cas d'enfants *certainement contaminés* (frères et sœurs vivant dans les mêmes conditions et tuberculeux) et présentant des intradermo négatives. Les auteurs pensent qu'il s'agit de cas d'infections n'ayant pas entraîné la sensibilité tuberculinique.

Ils s'appuient sur ce que les tests ont viré ultérieurement en dehors de toute nouvelle contamination.

RIST, MARFAN, DEBRÉ pensent, au contraire, que malgré les apparences il n'y a pas eu contamination vraie. TIXIER, plus récemment, a apporté un nouvel appoint à la discussion en présentant des enfants atteints de tuberculose primaire certaine et non sensibles aux tests usuels¹.

Nous ne songerons pas à trancher dans un débat si ardu. Mais il faut remarquer que les tests employés (même les intradermos) sont infiniment grossiers puisqu'ils ne jouent que sur des constatations macroscopiques.

L'hypothèse d'une très faible sensibilisation non décelable par les moyens habituels n'est donc pas entièrement rejetable. *Une épreuve basée sur des examens microscopiques pourrait être envisagée avant de conclure.*

Pratiquement d'ailleurs, les cas de cette sorte sont rares. Ils ne sauraient actuellement influencer gravement la conclusion générale de ce problème :

Dans les primo-infections les tests tuberculiniques ont une valeur diagnostique d'une importance capitale, même si elle n'est pas mathématiquement certaine.

Il est prudent toutefois, si les circonstances sont douteuses, de revoir l'enfant, et enfin on ne saurait oublier, comme TIXIER le fait remarquer, que lorsqu'un élément même de la valeur d'une intradermo-réaction est en contradiction *formelle* avec la clinique, c'est la clinique qui a raison, et l'élément qui est en défaut.

(1) Journal de Médecine de Paris, 22 septembre 1938.

2^e PROBLÈME : pratique.

Valeur pronostique de l'intensité apparente des tests au cours de la primo-infection.

On sait que la tuberculose primaire peut :

Tantôt *évoluer vers la mort.*

Tantôt *présenter l'apparence de la gravité* (clinique ou simplement radiologique) pour finalement guérir.

Tantôt être complètement *inapparente.*

L'aspect objectif des tests permet-il de préjuger de ces évolutions ?

La sensibilité tuberculinique apparaît (LÉON BERNARD, DEBRÉ) *d'autant plus précocement et d'autant plus intensément* que la tuberculose est *cliniquement plus grave*, ou pour mieux dire, *que la tuberculisation est plus massive* (ce qui revient pratiquement au même, puisque les contaminations accidentelles se font avec des bacilles virulents).

Cependant, ces auteurs insistent sur ce que les variations de l'état général peuvent grandement influencer sur l'aspect des tests.

C'est ainsi qu'un enfant cachectique peut, au début, au cours, ou à la période terminale d'une tuberculose, présenter des tests faibles ou négatifs.

On peut donc, dans l'ensemble, formuler une règle très large, et sujette à exception : « Au cours d'une tuberculose primaire *authentique, récente, et en évolution*, l'aspect anormalement fort des tests tuberculiniques est de mauvais pronostic.

Un aspect anormalement faible, n'a pas de valeur, sauf s'il coïncide avec un très mauvais état général. »

Objection.

Il est des cas bien étudiés par RIST et DELARUE, où la tuberculose primaire prend l'allure d'une *granulie* à marche effroyablement rapide. Les tests tuberculiniques sont alors souvent négatifs. L'examen ultérieur montre que les lésions ont une allure anatomique spéciale, dénuée

de ces caractères qui se manifestent dans le deuxième stade de la primo-infection.

Doit-on en conclure que la tuberculose *est grave parce qu'il n'y a pas de sensibilité* ? Ou au contraire *qu'il n'y a pas de sensibilité* parce que la tuberculose est d'emblée grave ? Sans pouvoir actuellement trancher définitivement, nous opinons plutôt pour la deuxième hypothèse, en nous basant sur l'avis de DEBRÉ, que dans les cas de primo-infection grave, où l'on observe la disparition des tests tuberculiniques, il s'agit d'une véritable anergie « agonale » de PIQUET, due à l'état de *cachexie* du sujet.

Or, dans les cas rapportés par RUST, l'état général est presque toujours gravement altéré.

D'ailleurs, même si cette explication est insuffisante, on doit reconnaître :

1° la rareté des faits;

2° leur survenue quasi constante chez des nourrissons, êtres dont les réactions organiques sont souvent incomplètes;

3° leur déclenchement produit par des infections tellement massives, qu'il *n'est pas impossible d'admettre que la mort survient, avant que le deuxième stade anatomique et la sensibilité tuberculinique aient eu le temps de se constituer.*

Cette objection prête donc à trop de critiques pour pouvoir complètement détruire une constatation solidement établie sur une grande expérience.

On peut donc dire, avec LÉON BERNARD et DEBRÉ, que la grande intensité des tests tuberculiniques est *un signe de gravité de la primo-infection.*

Peut-on aller plus loin et espérer mesurer la gravité en mesurant les tests ?

Notre étude sur l'animal nous a appris que l'intensité des tests est pratiquement indépendante de la gravité de la maladie exprimée en virulence bacillaire.

En outre, trop de facteurs connus ou indéterminés influent d'une part, sur les tests, d'autre part, sur l'évolution

de la tuberculose pour qu'une telle mesure soit vraisemblablement fructueuse.

Bornons-nous à constater que généralement, les tests intenses sont un signe de mauvais pronostic et considérons les exceptions comme des cas d'une grande banalité.

3^e PROBLÈME : mixte, théorique et pratique.

Rapports de la sensibilité tuberculinique avec les surinfections précoces.

Tout le monde est d'accord pour admettre que les contaminations répétées sont plus graves que les contaminations uniques, toutes choses étant, par ailleurs, égales.

Mais l'accord n'est pas fait sur l'influence de la date des surinfections (DUFOURT).

La plupart des auteurs français pensent que *seules* sont néfastes, les surinfections *précédant* l'apparition de la sensibilité tuberculinique et qu'ultérieurement l'immunité (pour nous l'état de refus) protège l'organisme. Cette notion purement théorique est-elle justifiée ?

On peut invoquer en sa faveur un argument sur lequel nous avons insisté ailleurs.

Certains sujets neufs présentent, rarement, des primo-infections déterminées par inoculation cutanée. Devenus tuberculino-sensibles, quelques-uns continuent à être soumis à des contaminations massives et denses. Or, ils ne présentent pas ultérieurement, comme le feraient presque inévitablement des sujets neufs, de localisation pulmonaire (LÉON BERNARD). Ceci semble prouver que la réaction de refus a été très rapidement efficace (WOLINETZ).

Par contre, diverses objections peuvent également être soulevées contre ce que cette théorie a d'absolu.

Divers auteurs Allemands (B. LANGE, ARNOLD), apportent d'importantes statistiques montrant que la tuberculose est *plus grave* et *plus fréquente* dans les *milieux hypercontaminés*, ce qui serait en faveur de la *non influence* de l'état de refus. Cette question intéressante,

reste donc en suspens. Elle pose le problème de l'isolement des tuberculeux cracheurs.

Pour l'instant, bornons-nous à constater d'après les observations faites en pathologie animale, qu'il n'est pas impossible, théoriquement, *qu'un état de refus* puisse être *forcé* par des contaminations massives ou répétées (certainement rares, ce qui cadre bien avec la faible augmentation de la mortalité constatée par des auteurs Allemands (1 % à l'âge de cinq ans). Il n'est pas non plus impossible que les surinfections puissent se comporter comme de *simples apports de tuberculine* et provoquer ainsi de véritables réactions focales (opinion admise par RIST).

Donc, ce problème qui est pratiquement, à peu près insoluble, comporte un enseignement : *il vaut mieux éviter aux sujets récemment contaminés un contact ÉTROIT avec des cracheurs CONSTANTS de bacilles*; conclusion que le bon sens imposait déjà.

4^e PROBLÈME : théorique.

Inconvénient des tests.

Il est un dogme bien établi qu'une cuti ou une intra-dermo réaction faites chez un sujet tuberculeux, *n'ont pratiquement aucun danger*.

Il en est un autre, qui nous paraît moins évident. C'est que la *recherche des tests chez les sujets en instance de tuberculisation n'a également aucun inconvénient*. Certes il est notoire qu'une ou deux cuti-réactions, faites chez des sujets neufs n'ont pour ainsi dire aucun effet. Mais, nous rappelant l'expérience de VAUDREMER qui montre la *sensibilisation à la tuberculose* de cobayes préparés par des injections préalables de *tuberculine*¹, nous nous demandons si les intra-dermoréactions *répétées en série, faites avec des doses croissantes de tuberculine concentrée*, sont aussi inoffensives qu'on le dit, lorsqu'on les pratique chez des sujets neufs dans le but de déceler une tuberculisation

(1) Voir page 51.

au début, ou de mettre en évidence une sensibilité faible (?) (rappelons que certains auteurs étrangers vont jusqu'à proposer dans ces cas, l'injection sous-cutanée de tuberculine).

Etant donné que dans la primo-infection, la sensibilité à la tuberculine croît très rapidement, il nous semble *qu'une seule*, ou au plus deux cuti ou percuti-réactions par mois, doivent être amplement suffisantes.

Les méthodes de réactivation des tests par l'histamine ou autre, pourraient être également employées avec fruit. La reprise de l'expérience princeps faite dans des conditions voisines de la clinique (préparation des animaux par plusieurs intradermo-réactions par exemple), pourrait avoir un intérêt sur lequel nous espérons attirer l'attention.

Résumé.

Ce court chapitre nous apporte quelques notions pratiques. A savoir que chez un sujet neuf, récemment contaminé :

1° Les tests tuberculiniques ont une valeur diagnostique quasi certaine.

2° qu'au point de vue pronostic, un test fort est plutôt mauvais signe, et qu'un test très faible ou nul, l'est également.

3° Qu'il faut éliminer les contacts bacillaires massifs, même pour les sujets dont les tests sont positifs, l'état de refus de constitution récente n'étant pas d'une valeur absolue.

4° Qu'il y a lieu d'éviter la répétition exagérée de tests pratiqués avec des doses massives de tuberculine, chez les sujets en état de symbiose, *et surtout chez ceux* qui ne le sont pas.

§ 2. — Rapports de la sensibilité tuberculinique avec les tuberculoses autres que la primo-infection.

Nous entrons ici dans un domaine propre à l'homme. Il n'est pas, en effet d'animaux présentant une tuberculose dont l'évolution soit aussi décevante.

La tuberculose de l'adulte, *allergique* (sens général), c'est-à-dire ayant auparavant présenté une symbiose bacillaire est probablement le point le moins compréhensible de la tuberculose humaine.

Tels sujets, ayant eu une tuberculose grave dans l'enfance, restent indemnes de cette affection pour tout le reste de leur vie, malgré des surinfections innombrables.

Tels autres feront à seize ans, à trente et à soixante ans, sans contamination apparente, une phtisie suraiguë. Autant de cas individuels, autant de problèmes à résoudre.

Pour nous limiter, nous commencerons par éliminer tout ce qui a trait aux recherches biochimiques, physiques ou bactériologiques poussées, pour nous en tenir comme précédemment à la partie purement objective, pratique de la question.

On sait que la tuberculose tardive affecte un type anatomique spécial appelé couramment *tuberculose pulmonaire de l'adulte*, où s'entremêlent des lésions caséeuses et scléreuses, des poussées congestives et une absence très remarquable d'adénopathies secondaires. Il importe devant une telle lésion de pouvoir affirmer qu'il s'agit d'une tuberculose de seconde évolution frappant un sujet déjà en état de symbiose.

Cette position n'est pas toujours facile à prendre, parce que :

A) Divers auteurs ont insisté récemment sur la grande fréquence des primo-infections étudiées (HEINBECK et SHEEL, WALLGREN, RIST, Etienne BERNARD, TROISIER), fréquence pouvant aller jusqu'à 20 et 30 % des cas, même dans les villes.

Cette notion est en contradiction flagrante avec les statistiques anciennes de NOEGELI, qui affirmait en 1902, que 98 % des adultes citadins étaient contaminés dès l'enfance.

B) D'autre part, l'on admet à l'heure actuelle que la primo-infection de l'adulte peut prendre d'emblée le type clinique de tuberculose adulte (TROISIER, RIST).

Il est donc important de garder ces réserves présentes à l'esprit, devant toute tuberculose tardive et faire une enquête dans ce sens.

En deuxième lieu, on doit se demander si la tuberculose tardive est due à une *surinfection d'origine exogène* ou *d'un réveil des bacilles inclus antérieurement*.

Nous ne pensons pas qu'il y ait de symptôme clinique ou autre, permettant la différenciation formelle au point de vue pratique. Le contexte est toujours très difficile à démêler, chaque individu pouvant subir des surinfections à chaque instant.

Aussi, devons-nous étudier tour à tour ces deux éventualités, sans perdre de vue que nous cherchons, avant tout, à déterminer leurs rapports avec la sensibilité tuberculinique.

I) *Surinfections exogènes, leur rôle, leur nature, leurs rapports avec la sensibilité tuberculinique.*

Par surinfections exogènes, et pour ne pas nous redire, nous n'étudierons ici que les surinfections tardives, se produisant *loin de la primo-tuberculose*, et donc sur des sujets connus comme antérieurement sensibles à la tuberculine.

La tuberculose de surinfection existe-t-elle ?

Ce problème, toujours d'actualité, semble pouvoir être en partie résolu.

Tout individu est continuellement en rapport avec des cracheurs de bacilles. Certains sont d'ailleurs plus exposés que d'autres de par leur profession, leur entourage, etc...

La théorie, tirée de l'expérimentation animale veut que

les sujets ne soient pas exposés à présenter de nouvelles lésions, *puisqu'ils sont en état de refus*.

En est-il ainsi en pratique ?

L'état de refus existe-t-il chez l'homme ?

Il semble que oui, et plusieurs arguments sont invocables à ce sujet.

1° On admet que les *conjoints* de tuberculeux cracheurs ne sont pas plus frappés que n'importe quel individu pris dans le même milieu.

D'innombrables statistiques en font foi sans possibilité d'erreurs semble-t-il, une fois éliminées les primo-infections qui peuvent être contractées dans ces circonstances (LUMIÈRE).

2° On a récemment insisté (HEIMBECK et SHEEL, RIST, TROISIER, E. BERNARD), sur la différence considérable de morbidité et de mortalité tuberculeuse chez les sujets exposés (infirmières, médecins) selon qu'ils sont tuberculino-sensibles ou neufs. Différence en faveur des premières bien entendu.

Voici donc deux exemples qui montrent que la réaction de refus n'est pas un mythe et intervient comme facteur de protection contre les surinfections exogènes. Dans ce cas la théorie coïncide avec la pratique.

Poussons les choses plus loin.

Nous avons vu que les surinfections massives pouvaient forcer la protection créée par l'état de refus (chez un animal, catégorie II).

Chez l'homme on connaît des cas, rares en vérité où une surinfection massive, par inhalation (cités dans la thèse de DUGAS) ou par injection intraveineuse volontaire (LEMIERRE) ont entraîné des tuberculoses graves ou mortelles chez des sujets sûrement tuberculino sensibles.

D'autre part, toujours chez l'animal de la catégorie II, nous avons vu que des surinfections petites mais répétées pouvaient *renforcer la résistance* aux surinfections, ou état de refus. Ce fait a été retrouvé chez l'homme et longuement détaillé par AMEUILLE et SAENZ. Ces auteurs se basent

sur des constatations anatomiques saisissantes. Nous n'y insisterons pas.

Pour terminer ce paragraphe, nous rappellerons qu'expérimentalement il n'y a aucun rapport *quantitatif* entre l'intensité des tests à la tuberculine, et l'efficacité de la réaction de refus, probablement, du fait de la grossièreté des tests, et de la finesse de la réaction de refus.

En est-il de même chez l'homme; autrement dit, l'hyper ou l'hypo sensibilité décelée par les tests correspondent-elles ou non à une hypo ou hyper réceptivité aux bacilles exogènes ?

A cette question nous nous avérons incapable de répondre.

C'est qu'en effet il n'existe pas d'argument permettant de distinguer formellement une surinfection d'un réveil endogène. Il est donc impossible d'affirmer, devant une coïncidence entre la disparition passagère de la sensibilité tuberculinique, et une flambée de tuberculose, si celle-ci a été due, ou non, à une surinfection.

Nous ne pouvons que verser au débat, quelques observations de malades entrés dans des salles de médecine générale en état de tuberculino-sensibilité faible, exposés constamment à des surinfections intenses (voisins de lits) et n'ayant présenté dans les six mois aucun signe de tuberculose.

Obs. — Femme 43 ans. Salle Lisfranc. Hôp. Tenon. Service du Pr BRULÉ.

Cirrhose hypertrophique du foie ascitique. Antécédents éthyliques. Etat général moyen. Radio pulmonaire. I. T. N. Cuti négative. (On ne pratique pas d'I. Dermo).

Obs. — Femme 40 ans, ménagère. Salle Lisfranc.

Cirrhose hypertrophique ascitique. Signes d'éthylisme, état général médiocre.

Radio pulmonaire. I. T. N.

Cuti négative. I. Dermo au 1/1000 négative.

OBS. — Homme 50 ans, Salle Parrot. Hôp. Tenon. Service du P^r BRULÉ.

Grosse cirrhose avec ascite abondante, œdèmes, épanchements aux bases. *Radio* : I. T. normale.

Cuti négative.

Meurt au bout de 2 mois.

Nécropsie. Liquide pleural. Rien à signaler dans les 2 poumons.

OBS. — Salle Lisfranc.

Femme 65 ans. Présente une anémie à 3 millions de globules rouges, irréductible malgré divers traitements.

De temps en temps épistaxis ayant nécessité transfusion.

Cuti presque négative.

Reste dans le service pendant 3 ans. Est donc en contact constant avec des bacillaires qui attendent en service de médecine leur placement.

Au bout de ce temps, cuti négative. Rien à signaler.

Ces faits négatifs, qui sont d'observation courante ont évidemment bien peu de valeur. Ils permettent néanmoins de penser que la seule présence de la sensibilité considérée en dehors de toute graduation des tests est *suffisante* pour permettre d'affirmer celle de la réaction de refus.

Il n'y a donc, vraisemblablement pas de rapports entre l'*intensité* apparente des tests, et l'*efficacité* de la réaction de surinfection, chez l'homme, comme chez les animaux de la catégorie II.

Conclusion.

Que retenir pratiquement de ce paragraphe.

1° Qu'un individu tuberculino-sensible a moins de chances de présenter une *tuberculose évolutive* qu'un individu neuf, si on les met tous deux dans les *mêmes conditions de contagion*.

2° Que l'état de refus dont cette tuberculino-sensibilité témoigne, ne protège pas *inéluctablement* mais simplement dans la grande majorité des cas.

3° que, de ce fait, les tuberculoses dues à des surinfec-

lions authentiques sont infiniment rares par rapport aux tuberculoses tardives d'origine endogène.

4° Que l'on peut considérer que l'intensité apparente des tests ne joue pas, en pareille matière, un rôle important. La réaction de refus peut être efficace même chez des sujets dont les tests sont faibles, ou temporairement disparus.

§ 3. — Rapports existant entre la sensibilité tuberculinique et la Tuberculose de réveil proprement dite.

Une remarque d'une importance qui dépasse le problème lui-même s'impose préalablement.

Sous le nom de tuberculose de réveil, nous allons étudier des phénomènes dont la pathogénie est, en vérité, inconnue. On admet, *parce que l'on ne conçoit pas d'autre possibilité*, que cette tuberculose provient de la prolifération, de certains bacilles, reliquat de la primo-infection, qui ont passé par une phase de latence. Mais presque tout le mécanisme, tant de la tolérance des bacilles, que des réveils de ceux-ci, est inconnu.

Il ne faudra donc pas perdre de vue que ce que l'on appelle « tuberculose de réveil » constitue un ensemble de *faits* connus, et de *causes* mal définies. Ce terme de tuberculose de réveil est donc une licence, un raccourci pour « tuberculose que l'on considère comme étant due au réveil de bacilles antérieurement hébergés et tolérés par l'organisme ».

Cette réserve faite passons au problème proprement dit :

Rapports de cette tuberculose avec la sensibilité tuberculinique.

On se trouve placé devant un « a priori » par définition *nécessaire*.

On a affaire à une tuberculose de *réveil*, le sujet en question est donc forcément déjà *sensible à la tuberculine*.

Il ne s'agit par conséquent pas d'étudier la sensibilité

tuberculinique en elle-même, mais bien les *variations* de cette sensibilité. Ceci nous montre d'emblée que toute la discussion sera forcément basée sur *l'aspect objectif de la sensibilité, c'est-à-dire, sur les tests usuels.*

Nous avons déjà critiqué plus haut, d'une façon générale, les résultats théoriques que l'on peut en attendre. Nous ne nous y arrêterions pas, si l'opinion n'était, depuis longtemps, orientée sur ce point.

Aspect actuel de la question.

On admet généralement que les tests tuberculiniques forts (hyperallergie) ne sont pas compatibles avec des tuberculoses graves.

Les tests faibles ou nuls (anergie) précèdent ou accompagnent des tuberculoses graves (le cas de sujets neufs étant, bien entendu, éliminé par définition).

La discussion s'engage autour de ces deux propositions. De nombreux auteurs pensent que ces rapports sont d'ordre *pathogénique*. Ils en tirent une « théorie allergique de la tuberculose ». C'est, disent-ils, parce que la sensibilité tuberculinique est forte ou faible, que la tuberculose est bénigne ou grave. Il y a *rapport de causalité* entre les variations de la sensibilité tuberculinique et la marche de la tuberculose.

Telle est l'opinion classique sur ce point théorique. En se plaçant à un autre point de vue la plupart des auteurs considèrent que l'on ne peut tirer des tests aucun renseignement valable en dehors du cadre de la tuberculose en évolution.

A cette théorie classique, nous pensons que l'on doit opposer des faits qui prouvent que :

1° Les rapports entre la tuberculose et les tests sont moins schématiques que l'on ne l'admet généralement.

2° Les variations de la sensibilité tuberculinique ne jouent aucun rôle pathogénique dans le réveil et la marche de la tuberculose tardive.

3° Les tests tuberculiniques ont un intérêt diagnos-

tique et pronostique non seulement dans la tuberculose évolutive, mais en dehors d'elle.

Pour démontrer ces trois propositions, nous allons passer en revue :

d'une part, les circonstances dans lesquelles les tests tuberculiniques varient;

d'autre part, les circonstances dans lesquelles la tuberculose apparaît ou évolue.

En rapprochant les conclusions de ces deux études, nous espérons dégager la thèse que nous défendons.

Etudions tout d'abord les circonstances apparentes des variations des tests tuberculiniques.

Deux classements peuvent être envisagés, l'un basé sur l'aspect des tests, diminués ou augmentés, l'autre basé sur les circonstances de variations de ces tests, en dehors de la tuberculose, au cours de la tuberculose. Aucun de ces deux classements n'étant parfaitement satisfaisant, il est, nous semble-t-il, préférable de les combiner.

1° Circonstances dans lesquelles les tests diminuent ou disparaissent. (Etude tirée de JOUSSET, LÉON BERNARD et CAMINO).

A. EN DEHORS DE TOUTE TUBERCULOSE.

On reconnaît à cet affaiblissement deux ordres de facteurs :

facteurs cutanés, locaux;

facteurs d'ordre général.

1° *Facteurs cutanés locaux.*

Parmi ceux-ci on notera surtout les érythèmes solaires, ou de rayons ultra-violets, rayons Röntgen.

Les éruptions médicamenteuses, toxiques, ou sériques (on a dit que l'allergie sérique faisait disparaître l'allergie tuberculinique, nouvelle preuve, s'il en était besoin, de l'emprise des mots sur les idées).

Notons que tous ces facteurs n'ont sur les tests qu'une

influence inconstante, passagère, très superficielle. Très souvent la cutiréaction disparaît seule, alors que l'intradermoréaction de Mantoux persiste.

On ne peut donc faire grand cas de ces véritables anomalies.

2° *Facteurs d'ordre général*, de diminution des tests. Ce sont tous les états avancés de déchéance organique. La cachexie, le mauvais état général, quelle que soit leur cause profonde.

Ceci est capital, car avant d'affirmer l'action diminuante, d'un phénomène quelconque, il faudra apprécier son influence sur l'état général.

Dans un deuxième groupe, on rangera diverses affections : maladies pulmonaires aiguës, surtout pneumococciques, angines, gripes, en dehors semble-t-il de toute défaillance générale appréciable.

Les malades du sang, lymphadénies, leucémies, ne sont pas négligeables. En particulier, la maladie de Hodgkin a une influence négativante très remarquable sur la cuti et même sur l'intradermo-réactions.

Tous les cancers, surtout dans un stade avancé, peuvent également avoir cette même influence.

Par ailleurs, plusieurs maladies du foie possèdent cette propriété, c'est « l'anergie hépatique » que N. FIESSINGER et BRODIN ont décrit comme une entité particulièrement importante par sa fréquence. Cette définition porte seulement sur la morphologie des tests, et les auteurs n'en tirent aucune déduction pathogénique.

Rappelons que la rougeole et la coqueluche ont la réputation, peut être injustifiée ¹, de faire disparaître la sensibilité tuberculinique; enfin mettons à part l'*anergie de la grossezza* (STERN, BAR, DEVRAIGNE, NOBÉCOURT et PARAF).

(1) De plusieurs statistiques, il ne ressort pas que la rougeole et la coqueluche aient particulièrement cette influence, tout au moins durable. (NALBANT, The American Revue of Tuberculose, Décembre 1937.

Telles sont, en gros, les causes habituelles de diminution des tests, *en dehors de toute tuberculose* décelable.

Etudions-les maintenant dans ce dernier cadre.

B. FACTEURS DE DIMINUTION DES TESTS, AU COURS DE DIVERSES FORMES DE LA TUBERCULOSE.

Les phthisies caséuses, cavitaires, les broncho-pneumonies tuberculeuses, les pneumonies caséuses, les granulies, s'accompagnent généralement de diminution, ou de disparition, des tests.

Toutes ces formes sont, remarquons-le, des tuberculoses s'accompagnant *d'un mauvais état général*; quels que soient leur aspect anatomique, leur étendue, leur diffusion.

Opposons cependant à ces cas, celui de la méningite tuberculeuse, ou les tests sont très souvent *forts*, malgré l'issue fatale à brève échéance.

Notons cependant que, les méningites qui *terminent* une tuberculose pulmonaire cachectisante s'accompagnent souvent de la disparition des tests.

OBS. — *Femme*, Salle Lisfranc.

Entre en état d'agitation et délire avec T° à 39°.

Raideur de la nuque. Signe de Brudzinsky. Cachexie intense. Présente de gros signes cavitaires au sommet droit.

P. L. Liquide clair hypertendu. 150 lymphocytes. 1 gr. 50 d'albumine. Pas de B. K. décelables.

Cuti complètement négative.

Mort 48 h. après.

OBS. — Clinique de la tuberculose. Service du P^r BEZANÇON.

Homme 43 ans. Tuberculose bilatérale avec grosses cavités. Mauvais état général. T° hectique.

Présente subitement une rétention d'urine, puis quelques troubles psychiques. Signe de Kernig.

Cuti complètement négative.

Meurt 6 jours après.

P. L. 125 lymphocytes. Albumine 1 gr.

B. K. présence.

OBS. — Hôpital Broussais. Service D^r JANET.

Homme 28 ans.

Grosse tuberculose bilatérale. T° à 39°. Présente de la céphalée avec torpeur. Raideur méningée.

Cuti complètement négative.

Meurt en quelques jours dans le coma.

2° Passons aux circonstances dans lesquelles les tests tuberculiniques sont forts, c'est-à-dire nettement au-dessus de la moyenne.

A) EN DEHORS DE TOUTE TUBERCULOSE ACTIVE.

Nous n'en connaissons pas, ou plutôt, les cas que l'on rencontre ne peuvent être rangés dans une rubrique déterminée. Ces sujets paraissaient en bon état physique.

Dans nos quelques observations personnelles, il s'agissait pour la plupart d'étudiants en médecine. On doit peut-être invoquer pour eux les surinfections constantes auxquelles ils sont soumis à l'hôpital. Peut-être aussi devaient-ils être considérés comme des sujets neufs, récemment infectés.

OBS. — Mr. D... Hôpital Tenon. Etudiant en médecine.

Sujet récemment arrivé à Paris, mais venant d'une grande ville où il a toujours vécu.

Cuti fortement positive.

Bon état général.

Rien de pathologique à signaler.

OBS. — Mlle X... 26 ans. Parisienne.

Se plaint de fatigue.

Cuti fortement positive.

Radio. I. T. N.

Rien à signaler par ailleurs. Pas d'accidents dans les 6 mois suivants.

OBS. — Mr. L... Etudiant en médecine, Hôp. Broussais. Service Dr JANET. Parisien.

Bon état général.

Cuti-réaction fortement papuleuse et de 1 cm. de diamètre.

Radio. I. T. N.

Evolution. Pas d'accidents pathologiques pendant 3 mois.

B) AU COURS DE LA TUBERCULOSE.

Ici, la plus grande prudence s'impose.

Avant de juger un test, il est nécessaire de savoir, s'il ne s'agit pas d'une primo-infection récente, si le sujet est bien en état de symbiose ancienne (notion de cuti-réaction antérieure). On peut classer les cas paraissant de bon aloi en plusieurs catégories.

1°) *Sujets porteurs d'une tuberculose pulmonaire banale ou isolée.*

Ces cas sont rares. Les sujets en question sont en général en bon état physique, même si leurs lésions paraissent étendues et diffuses.

2°) *La tuberculose frappe la peau ou ses annexes.*

Presque toutes les localisations cutanées ou para-cutanée de la tuberculose, s'accompagnent de fortes réactions tuberculiniques (AUBERTIN). Ainsi en est-il pour les lupus, adénites fistulisées, tuberculides verruqueuses, etc., et cela que l'état général soit bon ou mauvais, qu'il y ait ou non une tuberculose pulmonaire associée.

Pour expliquer ce phénomène, AUBERTIN admet que l'identité de tissu, siège de la lésion et du test, joue son rôle. Il s'agit pour lui d'une véritable « *sympathie tissulaire* ».

3°) *La tuberculose présente le type inflammatoire.*

Qu'entendre par là ?

Diverses affections indiscutablement tuberculeuses, mais ayant une allure évolutive spéciale. Fluxionnaires et fugaces en général, telles sont les pleurésies autonomes dites à frigore, les cortico-pleurites, les spléno-pneumonies, les infiltrations rondes, les péritonites curables, les méningites, etc...

Là encore, l'intensité du test est indépendante de l'atteinte de l'état général. Celui-ci est le plus souvent bien

conservé, mais cet aspect ne doit pas être considéré comme la règle et ne doit pas tromper. En effet, les méningites tuberculeuses, les péritonites, les grandes pleurésies entraînent souvent la cachexie.

Telles sont, très brièvement, les principales circonstances de *diminution ou d'augmentation* des tests tuberculiniques, en dehors et au cours de la tuberculose.

Nous avons négligé jusqu'ici les cas où les tests ne varient ni dans le sens de l'augmentation, ni dans celui de la diminution, c'est-à-dire où ils présentent un aspect normal moyen, indifférent.

Ces cas, et l'on ne saurait trop insister sur ce point, constituent *une immense majorité*, représentant 60 à 90 % de la totalité.

Ils s'observent aussi bien *en dehors de toute tuberculose évolutive*, qu'*au début* ou *au cours* de celle-ci, dans toutes les formes banales, ne retentissant pas trop sur l'état général, n'entraînant ni déficience organique notable, ni état particulièrement floride.

Là réside semble-t-il le point crucial de toute discussion ultérieure. Il ne faudra jamais le perdre de vue.

Nous allons passer au deuxième point de cette étude.

CIRCONSTANCES D'APPARITION DE LA TUBERCULOSE DE RÉVEIL.

De nombreuses statistiques ou études (Léon BERNARD, BEZANÇON, DENOYELLE, Etienne BERNARD, AUBERTIN), il ressort que la maladie éclate, dans 30 à 50 % des cas, selon les auteurs, dans des circonstances *indéterminées* ou indéfinissables.

Dans 60 à 40 % des cas, les auteurs invoquent les *privations* (BURNET) et le *surmenage* (BEZANÇON), ces deux causes étant fortement prédominantes.

Enfin, dans les 5 à 10 % restants, on admet que diverses *maladies aiguës ou chroniques*, ou certain *états* : grossesse,

diabète, alcoolisme grave, peuvent être à l'origine du déclanchement de la tuberculose.

Parmi ces « causes théoriques » de la tuberculose, combien en est-il qui influent également sur les tests tuberculiniques, dans le sens de la diminution, de « l'anergie ».

La proportion varie suivant les auteurs. En aucun cas elle ne dépasse 20 %. La plupart du temps on admet le chiffre de 10 % avec une certaine marge d'erreur; encore fait-on remarquer (AUBERTIN), que cet effet sur les tests tuberculiniques est *éventuel* et non *constant*.

Ce pourcentage est donc très bas et ne paraît pas excéder les *limites des coïncidences fortuites*.

— Quant aux causes de la tuberculose qui agissent sur les tests dans le sens de l'augmentation, nous n'en connaissons pas.

Conclusion.

Ce rappel de notions bien connues, va nous permettre de conclure sur la valeur pratique et théorique des tests.

1° Le schéma classique :

Tests faibles : tuberculose et tuberculose grave.

Tests forts : absence de tuberculose évolutive, ou tuberculose bénigne ne représentent donc qu'une minorité de cas.

En réalité l'aspect des faits est le suivant.

1) Les *tests moyens* constituent l'aspect habituel, soit en dehors, soit au cours de la tuberculose évolutive.

2) Le plus grand nombre des tuberculoses évolutives s'accompagnent de *tests positifs moyens*.

3) Certaines tuberculoses spéciales s'accompagnent de *tests forts*.

4) Certaines tuberculoses graves s'accompagnent de *tests faibles*.

5) C'est, dans les cas de mauvais état général, de quelque origine qu'ils soient, même en dehors de toute tuber-

culose évolutive, que l'on trouve *la majorité de tests faibles*.

Finalement la conclusion qui se dégage clairement de l'ensemble des statistiques précédentes est donc celle-ci.

La diminution notable des tests est surtout sous l'influence apparente des altérations de l'état général (opinion admise par le P^r CONSTANTINI).

Les augmentations sont surtout sous l'influence de l'aspect propre de la tuberculose en cause.

Tout ceci étant évidemment schématique et non pas absolu.

LES CONSÉQUENCES de cette conclusion *sont doubles*.

Elles concernent à la fois la *valeur de la théorie allergique de la tuberculose*, et les *renseignements pratiques que l'on tirera des tests*.

Nous venons de voir que le schéma classique est sujet à révision il en va évidemment de même pour ses conséquences.

En particulier, la théorie allergique qui admet l'influence des variations des tests sur la marche de la tuberculose, essentiellement basée sur des arguments de coïncidence, apparaît comme forcée et arbitraire, puisqu'elle ne tient compte que d'une minorité des cas, et néglige l'aspect habituel des faits, la majorité.

Quoiqu'il en soit, cette théorie a une telle influence, une telle portée que nous ne voulons pas l'abandonner sans en avoir étudié un certain nombre de déductions logiques. Si celles-ci se vérifiaient pratiquement, elles lui constitueraient autant de preuves indirectes. Mais nous allons justement voir que ces déductions sont infirmées par les faits.

DÉDUCTION 1.

Rapports dans le temps, existant entre la variation des tests et la marche de la tuberculose.

Pour confirmer la théorie allergique, il faut nécessairement que les variations de tests *précèdent* les modifications dans la marche de la tuberculose. Nous allons voir qu'il

n'en est pas toujours ainsi. Mais cette étude est difficile car on sait combien le début de la tuberculose est insidieux et d'autre part, on n'a que rarement l'occasion de pratiquer des tests en série chez des sujets adultes.

(On ne peut tirer argument de l'étude des cutis à l'école, ou à l'armée, à cause de la trop grande fréquence des sujets neufs).

Nous avons, pour notre part, observé plusieurs individus, venus consulter pour des troubles vagues, chez lesquels on découvrirait un début de tuberculose. Leur cuti-réaction était alors d'apparence normale ou forte (papule de plus de 5 min).

Plus tard, ces sujets, porteurs d'une lésion caractéristique, présentaient encore des tests moyens, puis ceux-ci s'affaiblirent très nettement, alors que leur tuberculose semblait s'améliorer.

Obs. 1. — Salle Lorain, Tenon.

Homme 40 ans.

Aucun passé pathologique.

Depuis 1 mois toussé et crache. A maigri. T° à 38° le soir.

Tuberculose bilatérale des 2 sommets avec petite caverne droite.

B. K. +.

Cuti. papule à 50 centimes environ.

15 jours plus tard. Sensiblement même état pulmonaire.

Cuti à l'autre bras, Papule rosée. Trois millimètres.

Obs. 2. — Dispensaire Léon Bourgeois.

Homme âgé de 28 ans. Consulte pour troubles digestifs et amaigrissement.

1^{re} Radio. I. T. N. Cuti papuleuse à 50 centimes. On conseille au sujet de revenir 1 mois plus tard.

2^e Radio. Petite infiltration en triangle sous claviculaire droite. Rares bacilles dans les crachats.

Cuti, même aspect. Pneumothorax thérapeutique.

3^e Radio. 1 mois plus tard.

Le pneumothorax est efficace.

Cuti. A l'autre bras, macule rosée à peine visible.

Obs. 3. — Jeune femme, 20 ans. Clinique de la tuberculose. Laënnec. Vient pour toux et température vespérale à 38°.

Radio. Petite caverne sous claviculaire droite.

B. K. +.

Cuti. Papule rouge vif de 4 millimètres. Pneumothorax thérapeutique.

1 mois plus tard. Le pneumo est efficace.

Cuti, à l'autre bras. Macule à peine visible.

Obs. 4. — Clinique de la tuberculose. Laënnec.

Homme 38 ans. Antécédents : pleurésie à l'âge de 20 ans. Réformé. Pas d'accident depuis. Tousse, crache, a maigri, fébricule le soir. Etat général médiocre. Fatigue.

Radio : rétraction thoracique droite. Petite caverne du sommet droit. Expectoration bacillifère.

Cuti-réaction maculeuse de 3 millimètres. Le pneumothorax est impossible : symphyse. Grosse amélioration générale 1 mois plus tard. Plus de fièvre, a repris 5 kg.

Cuti-réaction. papule de 6 millimètres.

Part en sanatorium.

Revu 3 mois après. Va bien. On envisage pour lui une thoracoplastie.

Cuti-réaction. *Papule* de 6 millimètres.

Il semble donc que les variations des tests puissent dans un certain nombre de cas, être *secondaires*, et non *primitives* à la marche de la tuberculose.

Conclusion en contradiction avec la théorie allergique.

DÉDUCTION 2.

Fréquence des réveils chez les sujets à tests faibles. Fréquence de la gravité de la tuberculose chez ces mêmes sujets. Ces notions, déjà contredites par les statistiques, ne sont pas confirmées par l'observation courante.

Nous avons observé pendant plusieurs mois, des malades, atteints de cirrhose, *cuti* et même intradermo-réactions négatives. Certains sont morts de leur maladie, aucun ne présentait radiologiquement ni même anatomiquement des signes de tuberculose (voir page 72).

D'autre part, les sujets connus comme porteurs de tests négatifs qui ont ultérieurement une tuberculose évolutive, ne paraissent pas toujours plus gravement atteints que ceux

qui, placés dans les mêmes circonstances ont des tests positifs.

En particulier, au cours de la maladie de Hogdkin (maladie qui négative très fréquemment les tests) on observe des tuberculoses qui sont bénignes et curables (Thèse de Galle, 1938, Paris).

OBS. 5. — *Homme* 40 ans. Clinique de la tuberculose. Laënnec. Présente de volumineuses adénopathies hilaires.

Biopsie d'un ganglion axillaire. Cellules de Sternberg.

Radiothérapie. Diminution des ombres. *Cuti*, négative. Apparition d'une tuberculose du sommet droit. I. D. au 1/100 négative. Confirmée par recherche de B. K. positive.

Pneumothorax thérapeutique efficace.

3 mois plus tard. Bon état général. *Ne crache plus. Cuti* négative.

DÉDUCTION 3.

Influence de la grossesse sur l'évolution de la tuberculose.

On sait que les tests sont souvent négatifs au cours de la grossesse et que la tuberculose y est fréquente.

Cet argument est fréquemment invoqué en faveur de la théorie allergique.

Nous ne pouvons mieux faire que citer NOBÉCOURT et PARAF. (Presse Médicale, 18-2-1920).

Ces auteurs présentent une statistique de cent cas, avec cuti-réactions hebdomadaires.

Chez 68 femmes, les réactions étaient positives, chez 32 elles étaient négatives.

Parmi ces dernières, 22 étaient cliniquement indemnes de tuberculose, 10 arrivées dans le service au huitième ou neuvième mois étaient atteintes de tuberculose grave et moururent par la suite. (Remarquons que la tuberculose et l'absence de sensibilité furent constatées simultanément).

A 51 des 68 femmes positives, on a pu pratiquer l'épreuve après l'accouchement. Chez 4 elle était devenue négative, pour reparaitre du quinzième au vingt-neuvième jour.

Chez 6 autres, elle subit une baisse notable et ne reprit ses caractères antérieurs qu'après la fin du premier mois. Toutes ces femmes étaient cliniquement indemnes de tuberculose.

De cette étude il ressort clairement, d'une part, que la grossesse a une nette influence *diminuante* sur la cuti-réaction, et d'autre part, que la *tuberculose est souvent grave dans la grossesse*.

Mais il n'apparaît pas avec certitude que la baisse de la réaction soit la *cause de la tuberculose*. En effet, les seuls cas de coïncidence observés étaient des femmes entrées moribondes, et chez lesquelles l'absence de sensibilité pouvait aussi bien relever de leur mauvais état général, de ce que PIRQUET appelle « *l'anergie agonale* ». Par contre chez 32 des femmes suivies, dont les tests étaient négatifs, aucune n'a présenté de tuberculose.

Cette conclusion est donc ambiguë et ne peut être invoquée en faveur d'une théorie plutôt que d'une autre. **L'anergie de la grossesse n'est qu'un fait d'observation et non pas un dogme.**

DÉDUCTION 4.

Etat de la sensibilité tuberculinique dans les tuberculoses extensives, type laryngées ou intestinales.

Dans le cadre de la théorie allergique il faut admettre que ces extensions ne doivent être possibles que si le bacille de Koch peut se greffer *ailleurs* que dans le poumon, donc à la faveur d'une baisse passagère de cette barrière qu'est la sensibilité tuberculinique, l'allergie.

Dans un grand nombre de cas il faut reconnaître qu'il en est ainsi. Mais ces sujets sont presque toujours dans un état général grave. Or en pareille matière des cas négatifs ont plus de valeur que des cas positifs.

Nous avons observé plusieurs sujets porteurs de tuberculose laryngée, et un cas de tuberculose intestinale, toutes secondaires à une lésion pulmonaire, chez qui les *tests étaient positifs*.

OBS. — Homme 28 ans. Salle Lorain. Vient du Sanatorium de Bligny pour traiter une tuberculose laryngée (confirmée par laryngoscopie).

Radio pulmonaire. Grosse caverne du sommet droit. Petites lésions nodulaires diffuses dans 2 champs pulmonaires. Bacilloscopie négative. T° oscillante à 39° le soir.

Cuti fortement positive. Papule 10 millimètres.

L'état général du malade est *bon*, contraste avec l'étendue de ses lésions. Reste deux mois dans le service.

L'état général se maintient favorable.

Cuti toujours positive.

OBS. — Hôpital Laënnec. Jeune homme de 22 ans. Vient pour toux et laryngite. Vérification en service spécial, on découvre une laryngite tuberculeuse typique. Bon état général apparent.

Il existe une tuberculose pulmonaire bilatérale avec spélonques. T° à 38°. B. K. dans l'expectoration.

Cuti-réaction positive moyenne. Papule 5 millimètres.

OBS. — Homme 40 ans. Hôpital Laënnec.

Tuberculeux avéré, bilatéral, présente de la diarrhée, des selles sanglantes, des douleurs abdominales. On a tout lieu de penser qu'il s'agit d'une tuberculose intestinale secondaire.

Cuti positive, papule 5 millimètres.

Commentaire. — Cette observation est restée incomplète, pour des raisons indépendantes de notre volonté.

OBS. — Hôpital Laënnec.

Homme présentant une tuberculose pulmonaire bilatérale avec T° à 38°. Etat général moyen, stationnaire, *Cuti*, papule 6 millimètres.

On assiste au début d'une laryngite tuberculeuse, confirmée par l'examen laryngologique.

1 mois plus tard. L'état général semble se maintenir. La *cuti* reste ce qu'elle était.

Fait intéressant, tous ces malades étaient apparemment en bon état général.

Conclusion : *La disparition des tests tuberculiniques n'est pas une condition nécessaire à l'apparition de lésions extensives.*

En Résumé :

Toutes les déductions directes de la théorie allergique que nous venons d'envisager aboutissent donc au même résultat *négatif* : elles ne prouvent pas, que les variations de la sensibilité tuberculinique commandent, en quoi que ce soit, l'évolution de la tuberculose de réveil.

Il ne nous reste plus qu'à discuter une conséquence, indirecte, cette fois, de cette théorie :

Certains partisans de la théorie allergique de la tuberculose ont cru pouvoir en tirer des *conclusions thérapeutiques*.

Ils admettent, d'une part que l'hyposensibilité est un facteur de gravité, d'autre part que certaines affections tuberculeuses inflammatoires, s'accompagnant de tests forts, ont un pronostic immédiat favorable (pleurésies). Ils en concluent qu'il faut *augmenter la sensibilité* dans les cas où elle est faible. Pour ce faire, ils créent une inflammation séreuse semblable à celles qui s'accompagnent spontanément d'hypersensibilité (pleurésies).

Nous ne pourrions critiquer les résultats que ces auteurs ont obtenus et qui sont, paraît-il, favorables.

Mais nous pouvons nous demander s'ils sont acquis conformément à la théorie qui paraît les justifier.

L'idée directrice, de ce travail, est que *toutes* les pleurésies, *toutes* les pléno-pneumonies, *toutes* les péritonites, etc., sont accompagnées d'*hypersensibilité* et ont un *pronostic favorable*.

Cette assertion est-elle conforme aux faits cliniques ?

— Il est connu, que les pleurésies des tuberculeux *avérés* n'ont pas toujours une évolution bénigne.

— Que même parmi les pleurésies primitives, en apparence, il en est qui passent à la *chronicité* et à la *suppuration bacillaire*.

— Que certaines hydarthroses sont le premier stade d'une tumeur blanche.

— Que diverses péritonites avec épanchement deviennent caséuses.

Par ailleurs tous ces processus pathologiques s'accompagnent fréquemment de tests tuberculiniques normaux, faibles, ou nuls.

OBS. — Salle Lorain. Homme âgé de 26 ans. Fatigue, troubles digestifs, fièvre. Entre pour vomissements bilieux abondants.

On découvre une petite sténose du 3^e duodénum qui cède aux antispasmodiques.

Par ailleurs, la radio pulmonaire montre une tuberculose des deux sommets. Recherche B. K. positive.

Une petite plage d'ombre opaque à la base droite fait penser à un épanchement possible. Ponction. Liquide citrin à formule lymphocytaire.

En résumé, pleurésie tuberculeuse secondaire.

Cuti négative.

OBS. — Salle Parrot. Homme 34 ans. Entre pour hydarthrose du genou.

Ponction : liquide citrin lymphocytaire.

Pas d'antécédents gonococciques. Pas de syphilis décelable. B. W. négatif.

Radio pulmonaire : Tuberculose des 2 sommets. Expectoration B. K. +. T° à 38°.

En résumé : Hydarthrose tuberculeuse chez un sujet atteint de tuberculose. En état général médiocre, *Cuti* négative.

OBS. — Salle Parrot. Homme 40 ans. Entre avec T° à 39°. Toux, fatigue.

Diagnostic : Pleurésie séro-fibrineuse, à formule lymphocytaire. Bon état général apparent.

Cuti à peine visible, macule rose indistincte.

On pratique un cliché pulmonaire : images finement nodulaires disséminées dans les 2 champs pulmonaires; image sombre de pleurésie. Pas de B. K. dans l'expectoration.

Evolution : Décline rapidement et meurt en 4 semaines.

Nécrop. : Granulations dans les deux champs pulmonaires.

OBS. — Salle Lorain. Homme 29 ans.

Pleurésie séro-fibrineuse gauche. Type à frigore T° à 39°. Etat général assez bon.

Formule du liquide : 40 lympho; 10 poly; 50 placards.

Amélioration progressive. Radio pulmonaire, néant. Part pour préventorium.

Cuti à l'entrée. Faiblement positive (macule rosée). A la sortie, macule rouge.

Commentaire. — Il n'est pas sûr qu'il se soit agi d'une pleurésie tuberculeuse, mais cette évolution de la *cuti* permet de ranger cette observation, non seulement dans ce cadre, mais aussi dans celui où la variation du test est *secondaire* à la variation de l'état général. (Déduction 1).

OBS. — Salle Parrot. Homme 20 ans.

Entre avec pleurésie séro-fibrineuse droite, d'allure primitive.

Formule : lympho., 60 %; placards, 20; poly, 20.

T° à 39°. Etat général moyen.

Cuti négative.

On recherche les bacilles dans l'expectoration. Réponse :

B. K. +.

Radio pulmonaire. Petite caverne du sommet droit.

OBS. — Salle Parrot. Homme 52 ans.

Pleurésie gauche séro-fibrineuse. T° à 38°. Tousse et crache.

B. K. dans l'expectoration.

Cuti indistincte macule à peine visible.

On sait d'autre part que l'injection d'un produit caustique dans la plèvre, dans une articulation ou dans le péritoine produit une réaction banale qui ressemble cliniquement à une pleurésie, une hydarthrose ou une péritonite tuberculeuse, mais *n'entraîne nullement une augmentation des tests*. Créer artificiellement une réaction pleurale peut avoir des conséquences heureuses sur la tuberculose, cela ne prouve pas que le mécanisme de l'amélioration soit bien celui que l'on avait envisagé, et que l'on ait augmenté la *sensibilité* à la tuberculine et par là la résistance à la tuberculose.

On ne saurait même pas tirer argument de ce que cette sensibilité augmente réellement puisque toutes les améliorations de l'état général, quelle que soit leur origine peuvent s'accompagner secondairement d'augmentation de l'intensité des tests.

Les effets de ces thérapeutiques, qui sont intéressants,

doivent donc relever d'autres causes que celles prévues par ces auteurs.

En résumé, tous les arguments invoqués successivement pour défendre la *théorie allergique* se sont avérés *ambigus* ou *contraires* à la réalité.

Ceci nous paraît prouver avec évidence que les rapports existant entre la marche de la tuberculose et l'intensité des tests n'ont pas *la simplicité schématique que l'on admet habituellement*.

1° Il est certain que les variations apparentes de la sensibilité tuberculinique ne suffisent pas à expliquer la plupart des phénomènes actifs de la maladie. Ceci pouvait être prévu, d'après ce que nous avons vu de l'expérimentation sur l'animal, et aussi de l'imperfection des tests.

2° Il est également prouvé que diverses variétés de tuberculose s'accompagnent, avec une certaine constance, de l'augmentation des tests.

3° Toute altération de l'état général peut dans certaines circonstances, entraîner la diminution des tests. Ceci se produit au cours de toute tuberculose évolutive, mais également en dehors de celle-ci.

4° Il est probable que les améliorations de l'état général influent également sur l'intensité des tests, dans le sens de l'augmentation.

5° Enfin tous les facteurs susceptibles d'influer sur les tests peuvent également entraîner des variations dans la marche de la tuberculose. Les coïncidences ne sont d'ailleurs pas d'une extrême fréquence et le plus souvent, *la tuberculose varie*, alors que *les tests sont immuables*, ou bien c'est le contraire.

Ceci démontre avec clarté deux ordres de conclusions :

1° En voulant construire une doctrine telle que la *théorie allergique*, en réunissant sous les rapports exclusifs de causalité la notion de variation des tests, et celle de modification dans la marche de la tuberculose, on abuse une fois de plus de l'ambiguïté du mot « allergie ». On assimile,

tout à fait arbitrairement *le test tuberculinique*, et la réaction de défense qu'elle est, *à priori*, censée représenter.

Les expressions suivantes *forte allergie*, *faible allergie*, *anergie*, ne peuvent prétendre qu'à définir l'aspect macroscopique des tests tuberculiniques.

Elles ne sauraient fournir des renseignements d'ordre pathogénique sur l'état de résistance spécifique de l'organisme vis-à-vis des bacilles de Koch.

En d'autres termes, allergie ne signifie pas immunité ou réaction de défense; anergie ne veut pas dire absence d'immunité, absence de réaction de défense. On n'en saurait parler comme d'entités, auxquelles est lié le pronostic de la tuberculose.

Cette conclusion est conforme à ce que nous a appris, d'une part, la critique des tests, d'autre part la tuberculose animale.

Nous avons vu, en effet qu'il fallait séparer la sensibilité tuberculinique en soi, de ses manifestations apparentes cutanées.

D'autre part, la sensibilité, qui a de grands rapports avec la réaction de refus, n'en a pas avec la marche de la tuberculose. La théorie allergique était donc en contraction avec ce que nous apprenait l'expérimentation. Nous venons de voir qu'elle n'est pas fondée.

Tout ceci a une importance certaine.

Les conclusions précédentes, négatives, quant à la valeur théorique, doctrinale, des réactions cutanées à la tuberculine, ne doivent pas empêcher de rechercher si l'on ne peut tirer des renseignements pratiques de leur aspect, qui est nous l'avons vu, sujet à de réelles variations.

Ces variations sont facteur d'un certain nombre de faits intriqués. Peut-on en tirer des renseignements utiles, ou au contraire cette intrication les rend-elles inutilisables ?

Tel est le problème qui se pose à nous maintenant.

Avant tout, il est nécessaire de choisir une *technique* et de l'appliquer, toujours, semblable à elle-même.

Nous nous sommes, pour notre part, exclusivement servi

de la cuti-réaction qui nous a semblé suffisante, dans le cadre de la tuberculose de l'adulte. Il est possible que ceci soit critiquable, mais on doit se souvenir qu'il s'agit de *comparaisons relatives* et non de *valeur absolue*, ce qui autorise certaines libertés.

Nous avons vu que la tendance générale consiste à admettre que le pronostic d'une tuberculose pulmonaire normale est schématiquement fonction de l'intensité du test.

Test fort : bon pronostic; Test faible : pronostic réservé; Tests nul : « anergie », mauvais symptôme.

Rappelons que LÉON BERNARD n'a formulé ces règles que *pour les tuberculoses pulmonaires évolutives*.

Par contre, on pense qu'en dehors des cas reconnus de tuberculose, les renseignements fournis par les tests sont *nuls* ou *indéchiffrables*.

Nous espérons montrer tout au contraire, que la cuti-réaction peut avoir une *grande valeur diagnostique*, ou *pronostique*, dans le cadre de la tuberculose, mais aussi en dehors d'elle.

ETUDIONS D'ABORD LE CUTI-PRONOSTIC HABITUEL. Tel qu'il est, schématique, il comporte un pourcentage d'erreurs important.

KOURILSKY, en France, et divers auteurs étrangers ont montré qu'il n'y avait guère de rapports entre la marche de la tuberculose et la sensibilité.

D'une forte statistique de Appel, Douglas, Jocz et Wilkin, (American revue of tuberculose, septembre 1937) il ressort que : chez les malades tuberculeux en voie de guérison, la sensibilité à la tuberculine augmente dans 35 % des cas, diminue dans 21 %, reste stationnaire dans 43 %.

Inversement, chez les malades évolutifs ces chiffres sont de 16 %, 55 %, 28 %.

Bref le schéma n'a de valeur (toute relative d'ailleurs, puisqu'il y existe : $16 + 28 \% = 44 \%$ de cas non conformes que dans les aggravations. En général celles-ci sont assez nettes par elles-mêmes, pour qu'il ne soit pas nécessaire de pratiquer des tests à titre pronostic. Il n'en

a guère dans les cas d'amélioration. Il nous faut donc aller plus loin dans l'analyse.

Nous avons, plus haut, montré que les tests étaient fonction de divers facteurs extrinsèques. L'aspect définitif apparaît comme la *résultante* d'une équation, d'une *somme algébrique*, que l'on peut ainsi formuler:

Aspect du test = [constante technique + sensibilité cutanée réelle + facteurs de diminution + fact. d'augmentation + X.]

(Par X, nous entendons tout ce qui peut nous échapper).

On conçoit combien cette équation est fragile. Il est normal que, dans une statistique qui ne tient compte que de l'aspect objectif du test et de celui de la tuberculose, *le pourcentage d'erreurs égale presque le pourcentage de résultats conformés à la théorie.*

Etudions de près cette équation dans ses divers constituants :

La technique ? Elle est supposée invariable.

La sensibilité réelle ? Elle nous est inconnue.

Les facteurs de diminution ? Nous en connaissons quelques-uns, ils sont d'ordre local ou général, et parmi ces derniers ce sont surtout les troubles de l'état général, la tendance vers la cachexie qui prédominent.

Les facteurs d'augmentation ? Nous en connaissons également, ce sont les localisations cutanées de la tuberculose et les tuberculoses inflammatoires.

Nous allons utiliser ces notions, mais nous pouvons concevoir toutefois que l'interprétation d'un test au cours de la tuberculose de réveil (les cas de primo-infections étant certainement éliminés) doit nécessiter une enquête serrée et une grande prudence d'appréciation.

Classons les renseignements utiles ainsi obtenus.

Deux cas s'opposent :

A. Le sujet n'est pas connu comme tuberculeux.

B. Le sujet est porteur d'une affection tuberculeuse.

A. Le sujet n'est pas connu comme tuberculeux.

PREMIERE EVENTUALITE :

Il est apparemment en bon état général (c'est-à-dire d'aspect floride. Ce cas est relativement rare, car l'on n'est que peu amené à pratiquer les tests dans ces conditions, à moins d'être systématique.

1°) 1 cas. *Les tests sont extrêmement intenses*, papulophlycténulaires.

On commencera par chercher s'il n'existe pas une *lésion cutanée* ou *para-cutanée* d'apparence banale, dont on pourra envisager la nature tuberculeuse. Ceci peut avoir un réel intérêt diagnostique.

En dehors de ce cas, rare évidemment, on recherchera un processus tuberculeux inflammatoire latent. (Voir plus loin), sinon on devra considérer que l'exagération des tests est d'ordre crytogénétique.

OBS. — Hôpital Laënnec. Service Ophtalmologie. D^r CANTONNET
Homme 34 ans. entre pour yeux rouges et larmoyants.

Diagnostic : Kératite interstitielle et desmeytite.

Cuti fortement positive. B. W. négatif. Radio I. T. N.

On institue une thérapeutique par antigène méthylique. Amélioration.

OBS. — Publiée à Soc. anatom. avec MM. BEZANÇON et DELARUE.
Jeune garçon de 16 ans.

Notion de cuti positive connue depuis 4 ans. A été soigné en préventorium. Image thoracique. Grosses adénopathies calcifiées en rocher du hile gauche. Lésion calcifiée muriforme du champ pulmonaire gauche.

Vient pour inflammation de l'œil et de la paupière gauche. Lésion s'accompagnant d'une adénopathie satellite fluctuante prétragienne.

Cuti phlycténulaire, énorme, 1 franc.

On pratique une biopsie de la conjoncture.

Réponse : Cellules géantes typiques.

Commentaire. — Il y a lieu de s'étonner de la présence de cette adénopathie satellite d'une lésion tuberculeuse supérieure secondaire. Pour nous, la question n'est pas là. Le point intéressant

de cette observation est l'aspect de la cuti, coïncidant avec une lésion tuberculeuse des annexes de la peau.

OBS. PERSONNELLE. — Homme âgé de 28 ans. Nous consulte pour une petite lésion ulcéroforme de la base de la narine droite. Torpide, indolente, souple, durant apparemment depuis 3 semaines.

Diagnostic du spécialiste : *Lupus* tuberculeux confirmé par biopsie.

Cuti papulo-phlycténulaire de 1 franc.

Radio I. T. N.

2°) Les tests sont très faibles ou nuls.

Il faut s'assurer d'abord qu'il ne s'agit pas d'un sujet neuf. Puis éliminer une cause transitoire d'anergie cutanée (irradiation, etc., répéter le test au bout de 15 jours).

Sinon faire une réserve sur l'aspect de l'état général qui peut n'être pas aussi *bon* qu'il le paraît (tare cachée).

On peut ainsi rechercher et découvrir sur ce signe, un cancer latent, ou affirmer la nature maligne d'une tumeur, d'une affection du tube digestif.

OBS. — *Salle Parrot*. Homme 48 ans, parisien, consulte pour hémorragie rectale apparue inopinément. Etat général : *bon*.

Toucher rectal. On sent une néo-formation sur la paroi antérieure du rectum. Dimension d'une petite noix.

Cuti très faiblement positive.

OBS. — *Salle Lorain*. Homme 52 ans. Parisien. Consulte pour constipation et sensations pénibles rectales. Etat général moyen.

Au toucher on sent une grosse tumeur bombant dans le cul-de-sac de Douglas.

Rectoscopie : Il s'agit d'un néo de l'origine du sigmoïde.

Cuti négative.

OBS. — *Salle Lorain*. Homme 40 ans, Parisien. Bon état général. Consulte pour troubles digestifs vagues. Radio de l'estomac. Grosse lacune de la grande courbure. Recherche du sang dans les selles positive. Tubage gastrique. Pas d'H. C. L. libre.

Diagnostic : néo de l'estomac. En instance d'intervention exploratrice.

Cuti maculeuse à peine visible (1 mm.).

OBS. — *Salle Parrot*. Homme 45 ans, Parisien. Consulte pour troubles digestifs. Bon état général.

Cuti complètement négative.

Diagnostic : Cancer du pylore. Opération : métastase hépatique.

CONTRE-OBS. — *Salle Parrot*. Homme 65 ans. Consulte pour troubles digestifs.

Image de niche sur la petite courbure. Bon état général.

Cuti positive à 50 centimes.

Diagnostic : Radio-biologique, ulcère de l'estomac.

Revu plusieurs mois après, très amélioré.

CONTRE-OBS. — *Salle Parrot*. Homme 37 ans. Vient pour hémartémèse grave.

Diagnostic : ulcère du duodénum confirmée par l'intervention.

Cuti, avant l'intervention, positive de 6 mm.

On peut également déceler une affection hépatique latente.

OBS. — *Salle Lorain*. Homme 52 ans, Parisien.

Vient pour troubles de la défécation. Méléna.

Bon état général. *Cuti* très faiblement positive (1 mm.). Rectoscopie négative. Radio colique négative.

On découvre à l'examen un foie dur, débordant de 3 travers de doigts. Ethylisme ancien, avoué. Urobilinurie.

Commentaire. — On soupçonne un cancer sigmoïdo-rectal. Les examens permettent d'infirmer ce diagnostic. Mais on trouve une cirrhose hypertrophique qui justifie amplement la disparition de cuti-réaction.

DEUXIEME EVENTUALITE :

Le sujet, non connu comme tuberculeux, est manifestement malade, c'est-à-dire atteint d'une affection aiguë ou subaiguë en évolution.

1° *Les tests sont très faibles ou nuls.*

Ce cas, qui constitue la règle, ne peut apporter que des renseignements imprécis. Cependant devant une maladie pulmonaire trainante, ou qui ne fait pas sa preuve, une cuti complètement négative doit faire réserver le pronostic.

Certes il peut s'agir d'une simple pneumonie ou congestion pulmonaire, *mais le contexte aidant*, on doit envisager d'autres éventualités plus graves. Abscès du poumon, cancer du poumon, ou même, affection tuberculeuse aiguë (pneumonie caséuse, granulie, etc).

OBS. — Homme 65 ans. Parisien. Salle Lorain. Entre pour dyspnée d'effort, cyanose.

Le cœur paraît normal. Bon état général du poumon. Ombres diffuses de la base gauche et du sommet droit.

Cuti négative. Ex. de crachats. 2 homogénéisations négatives en quelques semaines. La veille de la mort, fétidité de l'haleine. pas d'autopsie.

Commentaire. Un sujet qu'on pouvait considérer comme un *scléreux* banal. La cuti devait faire réserver le pronostic.

OBS. — Salle Lisfranc.

Jeune femme *malade*, de 28 ans. Entre avec une Temp. à 40° en plateau. Etat général médiocre. Examen complet négatif, excepté une grosse rate et une légère cyanose. Diagnostic hésitant. On songe à une Dothienenterie.

Cuti complètement négative.

Ce signe nous incite à rechercher une tuberculose *grave*.

Radiographie thoracique. Granulie authentique.

D. confirmée anatomiquement. 8 jours plus tard.

OBS. — Salle Lorain. Malade âgé de 40 ans. Entre pour pneumopathie aiguë datant de 3 semaines. Temp. 39°. Etat général médiocre. Dyspnée, légère cyanose. Expectoration muqueuse blanchâtre. (ex. des B. K. négatif). Auscultation : matité et râles discrets à la base gauche.

Radio pulmonaire possible, montre une ombre diffuse prédominant à l'apex gauche. Aucune image cavitaire décelable.

Diagnostic en suspend : abcès du poumon ou pneumopathie tuberculeuse.

Cuti complètement négative.

Sur ce signe on réserve le pronostic, et en effet, mort subite 4 jours après.

Nécrops : pneumonie caséuse typique du lobe supérieur gauche avec grosse caverne au sommet. Nodules disséminés dans tout le poumon gauche.

Commentaire. — La cuti renseigne ici, non sur la nature de la maladie, mais sur la sévérité du pronostic. Une telle évolution,

chez un homme robuste, est évidemment en faveur d'une tuberculose maligne plutôt que d'un abcès pulmonaire ou de toute autre pneumopathie.

Ces résultats ne sont paradoxaux qu'en apparence, si l'on se rappelle que l'intensité des tests est facteur de l'état général plus que de la gravité du processus tuberculeux.

3°) *Les tests, de forts deviennent faibles ou nuls.*

Très mauvaise indication pronostique générale, même si l'affection n'a aucune relation avec la tuberculose.

OBS. — Salle Lorain.

Homme 46 ans entre dans le service pour un abcès du poumon droit évident.

Cuti papuleuse à 50 centimes. Etat général est bon et pendant plusieurs semaines, un traitement médical paraît donner de bons résultats. Mais une deuxième *Cuti* est devenue à peu près *négative*.

Brusquement l'état s'aggrave et le malade meurt en 3 semaines sans qu'on ait pu envisager de nouvelle thérapeutique.

4°) *Tests forts ou très forts.*

(Rappelons qu'il s'agit d'un sujet non connu comme tuberculeux, en état de maladie).

Ce cas est extrêmement intéressant. On doit penser à une tuberculose latente, du type inflammatoire. Cette notion présente un intérêt diagnostique de premier ordre.

Elle permet de rapporter à la tuberculose, type inflammatoire, certaines affections subaiguës qui ne font pas leur preuve.

Nous possédons plusieurs observations de malades chez qui le diagnostic hésitant a été orienté par la *cuti-réaction*, d'autres où le diagnostic fut fait avant la *cuti-réaction*, mais où celle-ci fut concordante.

OBS. 1. — Salle Lorain. Homme 65 ans

Entre pour troubles digestifs et amaigrissement avec facies

plombé. L'examen clinique pulmonaire ne montre rien d'anormal. On pratique diverses recherches biologiques et radiologiques pour dépister une urémie latente ou un néo. Tous les examens sont négatifs. On pratique alors un cliché du poumon qui montre qu'il existe un épanchement très localisé à la base gauche et ne donnant pas de signes cliniques nets et quelques granulations disséminées dans les 2 champs pulmonaires.

On se rappelle alors qu'une *Cuti* avait été faite systématiquement, lors de l'entrée de ce malade. On en retrouve le résultat : *papulo phlyctenulaire* de 1 franc.

On aurait pu se baser sur elle pour poser le diagnostic plus précocément.

OBS. 2. — Malade âgé de 45 ans, entre à la Salle Parrot pour Temp. à 39° avec malaise général.

Examen systématiquement complet, négatif. *Cuti-réaction* faite 8 jours plus tard, fortement papuleuse à 1 franc.

2 semaines plus tard. Temp. à 38° en plateau. Point de côté à la base droite. Aucun signe d'auscultation. L'état général le permettant, on pratique une radiographie du thorax qui montre une ombre triangulaire très petite occupant le cul-de-sac pleural droit et surmontée d'une fine ligne de scissurite.

Ponction : liquide citrin, riche en lymphocytes.

Ultérieurement, augmentation du liquide, apparition d'une véritable pleurésie.

Commentaire. — L'aspect de la *Cuti* a précédé le diagnostic clinique de près de 15 jours.

OBS. 3. — *Salle Lisfranc Tenon.*

Jeune femme, âgée de 22 ans, entre pour troubles digestifs vagues et douleurs abdominales précédées d'une phase de T° à 38°5.

Examen complet. Peu de renseignements, ventre un peu empâté. On pense à une péritonite tuberculeuse.

Cuti fortement positive, papuleuse à 1 franc.

3 semaines plus tard : Crise d'obstruction intestinale nécessitant une intervention d'urgence (Service du Dr ROUX-BERGER).

A l'ouverture de l'abdomen : anses agglutinées par des voiles fibrineux. Quelques cordons plus résistants ont comprimé des anses grêles. Un peu de liquide citrin. Biopsie d'un cordon fibreux (cellules géantes typiques). Ultérieurement, amélioration par une cure de rayons U. V.

Commentaire : Un diagnostic difficile et imprécis est confirmé par l'aspect de la *cuti-réaction*, trois semaines avant l'in-

intervention qui apporte la preuve anatomique de la nature de l'affection.

Obs. 4. — Homme. Salle Parrot.

Entre en état fébrile. T° oscillante, à 39°. Radio I. T. N.

Diagnostic hésitant. Après plusieurs semaines d'observation, on croit à une collection sous-hépatique.

Intervention. Pas de collection purulente, mais aspect nacré, brillant du foie. Péritoine peut-être un peu dépoli.

Revient dans le service de médecine, dans un état de cachexie intense. Le pronostic paraît très réservé.

Cuti positive forte, papuleuse à 1 franc.

On institue une cure de Rayons U. V. Amélioration de l'état général. Reprise de 3 à 4 kg. en 1 mois.

Commentaire. — L'observation est incomplète. Il manque la preuve anatomique de la tuberculose. Si ce diagnostic n'est pas confirmé, elle devra présenter l'intérêt de montrer la valeur pronostic de la cuti, au point de vue général, (voir plus loin).

Dans les cas où l'on ne trouve rien de cette sorte, on pourra penser avec réserves, à une amélioration encore latente de l'état général.

Obs. 5. — Homme jeune, 24 ans. Entre Salle Lorain pour pneumopathie aiguë sérieuse remontant à 10 jours. T° à 40. Dyspnée intense. Grande maigreur. Pâleur très marquée.

Examen : un foyer à la base droite, paraissant en état de fonte ou de résolution (râles sous crépitants, très humides).

Un foyer base gauche, paraissant plus jeune (point de côté gauche remontant à 4 jours). Râles crépitants. Souffle aigre. Expectoration, pas de B. K.

Cuti positive forte, papule rouge vif à 50 centimes.

Evolution. Le 14^e jour, soit 9 jours après l'apparition du 2^e foyer, défervescence, crise typique. Amélioration immédiate. Guérison sans séquelle.

Commentaire. — Observation curieuse de pneumopathie double ayant évolué chacune pour son propre compte chez un homme d'aspect fatigué. La cuti a fourni un précieux élément pour le pronostic, qu'on ne pouvait pas prévoir si bénin.

Obs. 6. — Homme 26 ans. Salle Parrot.

Entre en état fébrile. T° à 40° en plateau.

Grosse rate, gargouillement de la fosse iliaque droite.

Diagnostic. Dothienenterie.

Cuti positive, papule 5 mm.

L'évolution ultérieure fut extrêmement favorable et bénigne. Il s'agissait d'une para B.

Tels sont les renseignements qu'on peut tirer des tests, chez des sujets non connus comme tuberculeux.

B. VALEUR DES TESTS CHEZ DES SUJETS RECONNUS PORTEURS D'UNE AFFECTION TUBERCULEUSE.

Plusieurs hypothèses sont à envisager séparément.

1°) Le malade *présente une tuberculose pulmonaire* cliniquement et radiologiquement caractéristiques.

a) *les tests sont forts.*

On commencera par s'assurer qu'il n'existe pas une cause indépendante d'augmentation de la cuti (tuberculose cutanée, pleurésie, etc.). S'il s'agit vraiment d'une tuberculose ulcéro-fibreuse isolée, on pourra penser que le proche avenir est favorable. Ce cas, est remarquons-le conforme au cuti pronostic habituel.

b) *Si les tests sont faibles ou nuls.*

On devra les comparer avec les renseignements fournis par l'examen.

Si l'état général est mauvais, *cet aspect est normal*, il n'y a aucune indication à en tirer.

S'il paraît bon, une fois éliminée toute cause cutanée locale de disparition des tests (irradiation, grippe, rougeole, etc...), on réservera le pronostic, on cherchera, comme plus haut, une tare organique latente, non seulement parmi celles qui négativent électivement les tests (HOGDKIN, cirrhose, etc.), mais parmi celles d'ordre tout à fait général. Ce cas présente donc encore un réel intérêt.

OBS. 1. — Parrot. Homme 51 ans.

Vient pour dysphagie progressive, étant

On suspecte un néo de l'œsophage.

Une radiographie montre un arrêt indiscutable de la baryte, mais elle révèle également une tuberculose pulmonaire bilatérale.

Pas de fièvre. Pas de B. K. dans les crachats.

On apprend que ces signes pulmonaires existent depuis plusieurs années.

Cuti négative.

Commentaire. — La cuti ne traduit certainement pas une aggravation de la tuberculose mais bien une altération de l'état général due au cancer.

OBS. 2. — Clinique de la tuberculose.

Homme âgé de 38 ans. Aspect floride. Tuberculose unilatérale cavitaire du sommet droit. Début imprécis. Pas de T°.

Bacilloscopie positive.

Cuti négative.

A l'examen général : foie débordant de trois travers de doigt.

Urobilinurie, antécédents d'éthylisme net.

Pneumothorax impossible. Le malade part en sanatorium au bout d'un mois, il a maigri, il a de la fièvre.

OBS. 3. — Jeune femme de 28 ans. Tuberculose unilatérale évolutive avec T° à 38°5 le soir : assez bon état général.

Cuti négative.

On découvre incidemment un diabète sérieux : 60 gr. de sucre, glycémie à 2 gr.

Mort en quelques mois. Une bilatéralisation malgré le pneumo d'abord efficace et la cure insulinique.

2°) *Toujours dans le cadre de la tuberculose, on peut se trouver devant une affection du type inflammatoire, séreuse ou autre.*

Là, il est normal que les *tests soient forts*, que l'état général soit mauvais, médiocre ou bon., que le pronostic soit favorable ou non.

OBS. 4. — Salle Lisfranc.

Jeune femme indigène algérienne. Transplantée depuis 2 ans. Enceinte de 3 mois. Entre en mauvais état général avec T° à 39°. Point de côté et vomissements.

Diagnostic : Pleurésie gauche abondante.

Cuti positive flamboyante, à 1 franc.

Ulérieurement la T° descend, l'état général s'améliore. Une Radio est possible, et montre un poumon indemne.

Commentaire. — Observation intéressante à deux titres.

D'une part cette jeune femme qui se trouvait dans des conditions dites d'anergie (mauvais état, grossesse), présentait une cuti flamboyante.

D'autre part, le pronostic réservé que l'on devait porter au début s'est trouvé infirmé, et donc en rapport avec l'aspect de la cuti.

Obs. 5. — Salle Parrot. Homme 34 ans.

Consulte pour une grosse hydarthrose du genou droit. T° à 38°. Etat général assez bon.

On découvre cliniquement et radiologiquement une lobite excavée du sommet droit avec B. K. dans les crachats.

On craint que l'hydarthrose ne soit une tumeur blanche à son début.

La Cuti est fortement positive (papule de 50 c.).

Evolution : l'hydarthrose se résorbe en quelques semaines.

Commentaire. — L'influence de l'épanchement tuberculeux sur l'état des tests l'emporte sur toute autre action et permet de prévoir que l'épanchement serait, tout au moins, temporairement, fluxionnaire et fugace.

Obs. 6. — Salle Lisfranc.

Femme 33 ans. Entre pour troubles digestifs et augmentation de volume de l'abdomen.

Diagnostic : cirrhose hypertrophique ascitique.

L'existence de fièvre fait rechercher une complication. On découvre un épanchement séro-fibrineux à la base droite. Diagnostic : pleurésie tuberculeuse fondé sur la formule lymphocytaire.

Radiographie : rien à signaler dans les champs pulmonaires en dehors de l'ombre de l'épanchement.

Cuti positive forte.

Evolution favorable. La pleurésie et l'ascite s'améliorent en quelques mois.

Commentaire. — Malgré les circonstances « anergisantes » la cuti a témoigné à la fois de la nature tuberculeuse, de l'épanchement et de l'amélioration ultérieure.

Obs. 7. — Salle Lorain.

Jeune homme 28 ans.

Présente une petite pleurésie de la base gauche à formule lymphocytaire. Il existe en outre de nombreux râles fins sur toute l'étendue du champ pulmonaire.

On pratique une *Cuti* : *fortement positive*.

Evolution ultérieure. Extrêmement favorable. Guérison clinique en 4 semaines.

Grosse amélioration radiologique.

Commentaire. — L'aspect de la cuti concorde avec l'évolution de la maladie elle est en contradiction avec ce symptôme alarmant qu'était l'existence de râles fins (en réalité frottements, ou signes de cortico pleurite inflammatoire).

De même en cas d'hésitation sur la nature de l'affection, pleurésie tuberculeuse, cardiaque ou cancéreuse, etc..., la notion de cuti-réaction forte, avant l'inoculation au co-baye, peut aider au diagnostic.

OBS. 8. — Salle Parrot. Homme 53 ans.

Homme obèse paraissant en bon état quoique dyspnéique.

Consulte pour toux et point de côté sans température.

On trouve une pleurésie gauche, rejetant le cœur à droite.

La Ponction ramène un *liquide hémorragique*. Formule. Placards endothéliaux 80 %.

La radio ne montre qu'une ombre diffuse et homogène.

Le diagnostic est donc imprécis entre tuberculose et néo pulmonaire.

La *Cuti* est positive forte. Placard surélevé de 1 cm. de diam.

Ultérieurement, la formule devient lymphocytaire et le malade part guéri au bout de 3 mois.

Commentaire. — La preuve de la tuberculose manque. L'aspect de la cuti est en faveur de celle-ci. En tous cas elle a permis de porter un pronostic favorable, donc d'éliminer le néo.

OBS. 9. — Malade homme. Salle Parrot, 62 ans.

Entre pour toux et point de côté gauche, sans fièvre.

A la radio : ombre diffuse opaque du champ pulmonaire.

Ponction, liquide citrin, à formule mixte : 75 % lympho., 25 % poly.

Cuti fortement positive.

On hésite à se prononcer sur la nature de cette pleurésie, un mois plus tard, le liquide paraît s'être résorbé en partie, mais l'image sombre persiste, faisant penser à une atelectasie.

Une bronchoscopie ne montre rien d'anormal.

3 mois après, l'amélioration de l'état général permet d'éliminer le diagnostic de néo, envisagé un instant.

Il existe néanmoins des tuberculoses inflammatoires au cours desquelles la cuti est faible ou nulle (voir page 90).

Ce qui précède nous montre que l'on doit, devant ce tableau, envisager plusieurs hypothèses :

Soit celle d'une *cause temporaire d'anergie cutanée*, soit celle d'une *tare cachée*, soit celle d'une *aggravation menaçante*, soit enfin celle de l'*erreur d'interprétation du diagnostic*. Par exemple, prendre pour une *pleurésie autonome* un *épanchement réactionnel* secondaire ou une lésion sous-pleurale.

Ceci pourrait également avoir son intérêt dans les pleurésies du pneumothorax artificiel.

Ainsi les cuti, percuti, intradermo-réactions ont, en pratique courante, un intérêt certain, *même en dehors* de la tuberculose.

Dans ce qui précède nous n'avons voulu en donner que des exemples. Mais il est bien évident que ces renseignements *peuvent être multipliés à l'infini*. Chaque observateur peut se créer un programme, lui permettant d'étendre ses investigations dans une nouvelle direction. C'est ce que nous avons voulu exprimer en laissant, dans la formule qui définit l'intensité des tests, un X très hospitalier. Ces conclusions ne sont d'ailleurs valables que sous deux réserves.

Une *réserve technique* : il faut que l'expérimentateur pratique le test dont il a l'habitude, selon une technique uniforme, et avec une tuberculine standard toujours comparable à elle-même.

Une *réserve pratique* : il ne faut pas attacher aux renseignements fournis par les tests une *valeur excessive*, étant donné que l'on n'est jamais sûr, qu'un élément de variation n'a pas échappé à l'examen. La cuti n'apporte qu'un symptôme, parmi d'autres, symptôme qu'il est nécessaire de *comparer au contexte*. Nous pensons que la pratique systématique de cette manœuvre facile peut rendre, de temps en temps, un service précieux.

Résumé.

Nous en avons terminé avec ce chapitre sur la *tuberculose dite de réveil et ses rapports avec la sensibilité tuberculinique, étudiée dans ses tests usuels*.

Ces conclusions peuvent être résumées en quelques lignes.

1° Les variations de l'intensité des tests n'ont, du fait de leur imperfection, qu'une valeur limitée.

2° Lorsqu'on étudie les rapports existant entre les tests et la marche de la tuberculose, on constate que tout se passe comme si ces deux ordres de phénomène relevaient de causes extrinsèques intriquées, qui peuvent les influencer tous deux (tantôt dans le même sens, tantôt en sens contraire, ou chacun séparément).

Les rapports entre l'intensité des tests et la tuberculose sont donc avant tout des rapports indirects qui ne justifient nullement la construction d'une « théorie allergique » sur la tuberculose.

3° On ne doit cependant pas négliger certains aspects de concordance ou de discordance, entre les tests et la tuberculose, aspects dont on peut tirer d'utiles renseignements pratiques.

CHAPITRE IV

CONSEQUENCE PRATIQUE. ROLE DU B. C. G.

Tout ce que nous venons de voir, tant à propos de la tuberculose humaine que de la tuberculose animale, nous a permis d'affirmer que la sensibilité tuberculinique n'avait aucun rôle protecteur contre une tuberculose évoluant à partir des bacilles endogènes (cas le plus fréquent).

Ces réflexions sont analogues à celles que CALMETTE publie dans un important article de septembre 1932.

« On doit admettre, dit-il, que l'allergie n'est pas une manifestation d'immunité; elle est exclusivement, et son rôle comme tel est infiniment précieux, le signe avertisseur d'une infection bacillaire ». (Annales de l'Inst. Pasteur). Plus loin, CALMETTE envisage cette conclusion.

« Nous devons envisager l'allergie, lorsqu'elle est révélatrice d'une infection bénigne, vaccinnante, comme un témoin précieux de l'existence et de la persistance de cette infection ». Pour CALMETTE et GUÉRIN, cette bacillose est réalisée avec sécurité par l'emploi du B C G, bacille tuberculeux rendu avirulent par technique spéciale.

Et ceci nous incite à examiner le B C G selon la méthode que nous avons employée jusqu'ici.

Nous n'aurons pas la prétention de faire la critique, ni l'apologie du B C G. Nous nous bornerons à en étudier quelques effets.

Son but est, pour ses promoteurs, de créer une tuberculose entraînant l'état de refus vis-à-vis des contaminations fortuites, trop massives et donc dangereuses.

Cette tuberculose bénigne permet à l'organisme de

constituer ultérieurement une symbiose avec des bacilles virulents, sans risquer de tuberculose grave d'emblée.

Le B C G. ne se comporte donc pas comme un *vaccin*, mais comme l'agent d'une tuberculose vraie dont la seule particularité est d'être bénigne.

Si nous appliquons, à cette symbiose, les règles que nous avons décrites plus haut, nous voyons :

1° Qu'il est nécessaire, pour affirmer que le B C G. est utilisable par l'organisme, de découvrir une tuberculino-sensibilité.

Rappelons que cet état de refus n'est pas lié à l'*intensité des tests* mais bien à la *présence de tuberculino-sensibilité*. La moindre réaction positive doit donc être suffisante pour pouvoir affirmer la « *prise* » du B C G., la symbiose.

Il est donc inutile de pratiquer, comme on le fait souvent, des débauches d'injections tuberculiniques de contrôle. Méthodes qui peuvent, nous l'avons vu, *être dangereuses ultérieurement*.

2° Il est admis que le B C G. détermine l'état de refus typique. Ceci entraîne diverses conséquences.

a) Sachant que, chez l'homme, l'état de refus n'est pas d'une efficacité absolue, surtout dans les premières semaines de la primo-infection, il s'en déduit que les sujets inoculés efficacement avec le B C G. (devenus tuberculino-sensibles), doivent être néanmoins éloignés des cracheurs de bacilles.

On comprend qu'il soit possible, malgré la bonne protection théorique engendrée par le B C G., d'observer de grandes tuberculoses ou des méningites, chez des sujets ayant été surcontaminés.

Première constatation, en général, admise par tous.

b) Sachant, par contre, que la réaction de refus est efficace contre les petites surinfections, il semble qu'il faille admettre que, tant que la symbiose au B C G. persiste, une nouvelle symbiose ne puisse se créer aisément.

La notion du B C G., *protecteur temporaire permettant*

à l'organisme de créer sa symbiose normale avec des bacilles virulents, est donc *théoriquement controuvée*.

Cette deuxième conclusion tout à fait hypothétique ne paraît pas avoir été agitée jusqu'à présent.

c) Divers auteurs ont insisté sur ce que la symbiose due au B C G est temporaire et finit par s'éteindre complètement. Lorsqu'elle disparaît, ce qui est très difficile à mettre pratiquement en évidence, le sujet se retrouve en quelque sorte à l'*état neuf*. Une contamination qui se produit à ce moment, une réinfection est donc, théoriquement, capable de déclancher une primo-infection grave, pour peu que la contagion soit importante.

Ce sujet redevenu neuf, ne nous paraît pas devoir être considéré comme normal.

En effet il a reçu une ou plusieurs doses de bacilles, avirulents certes, mais riches en tuberculine; il a également, subi de nombreux tests tuberculiniques.

N'est-il pas préparé comme les cobayes le sont dans l'expérience de VAUDREMER ? N'est-il pas plus sensible à la tuberculose ? Nous ne saurions l'affirmer, mais ce point mérite d'être soulevé et approfondi.

Si ces diverses notions se vérifient, on aboutira à ce paradoxe, que les sujets ayant reçu le B C G doivent être isolés plus rigoureusement que d'autres.

Remarque.

Nous n'avons rédigé ces réflexions, d'ordre hypothétique, que parce qu'elles se sont trouvées d'accord avec un article important du Pr WALLGREN (Annales de Médecine, oct. 1937).

Pour cet auteur, en effet :

1) la durée de la protection due au B C G ne dépasse pas six à douze mois.

2) le B C G ne protège pas contre les conséquences tardives d'infections virulentes surajoutées (la phtisie caséo-caverneuse).

3) La conduite la plus rationnelle devant les inconvé-

nients du B C G est de le réserver aux sujets menacés d'infection dans un proche avenir.

4) La vaccination au B C G ne doit pas faire négliger les mesures de protection habituelle à l'égard de la contagion.

5) La vaccination par voie buccale est inopérante, la vaccination par voie sous-cutanée dangereuse, il faut inoculer par voie intradermique.

Ainsi nos réflexions théoriques nous conduisent aux mêmes conclusions que les observations d'ordre pratique du Pr WALLGREN; c'est pourquoi nous nous sommes permis de les exposer. Les indications du B C G doivent donc, nous semble-t-il, se limiter au cas où il y a impossibilité *temporaire* d'isoler un sujet neuf du contact d'un tuberculeux cracheur.

Conclusion générale de l'étude de l'immunité et de l'allergie dans la tuberculose humaine.

Dans cette partie très complexe nous avons été amenés, conformément à notre plan, à éliminer la terminologie classique et à remplacer les mots ambigus par des périphrases exprimant les faits.

Après avoir vu que l'immunité ne jouait aucun rôle apparent en tuberculose, nous nous sommes consacrés à l'étude de l'allergie, c'est-à-dire de la sensibilité à la tuberculine exprimée dans ses tests usuels.

Nous avons examiné cette propriété, des points de vue théorique et pratique, au cours de la primo-infection, puis au cours de ce qu'il est convenu d'appeler la tuberculose de réveil.

Dans l'ensemble nous avons appris que les rapports théoriques sont plutôt décevants, car illogiques, contradictoires et imprécis, tout au moins en apparence.

Au contraire, l'étude pratique de ces rapports, envisagés séparément, dans chaque phase de la tuberculose peut fournir des renseignements diagnostiques et pronostiques intéressants.

Pour finir, nous avons cru devoir étudier le B C G dans l'esprit critique qui a présidé à cet ouvrage.

Nous avons laissé de côté, comme dans les premières parties tout ce qu'il y a d'*hypothétique* dans la tuberculose pour ne nous attacher qu'aux faits objectifs, tangibles. Ayant été au cours de ces chapitres, amenés à formuler quelques idées théoriques, nous nous proposons de les présenter ici.

La plupart d'entre elles sont en voie de vérification (ou d'infirmerie) pratique, grâce à l'extrême amabilité de M. VAUDREMER qui a bien voulu nous aider.

Faute de temps, nous ne pouvons en publier les résultats. Nous nous bornerons donc à exposer la marche de notre raisonnement et le plan de notre futur travail.

QUATRIEME PARTIE

HYPOTHESES

Dans ce chapitre nous entrons dans le domaine de l'hypothèse. Au lieu de simples constatations de faits et de déductions apparemment rigoureuses, nous allons avoir affaire à des analogies, à des impressions, et parfois même à des *à priori* non toujours fondés sur l'expérience.

Ce passage doit donc être considéré comme tenant une place à part, et ne faisant véritablement pas partie du plan général de ce travail, qui est, rappelons-le surtout pratique.

Nous avons tenu néanmoins à le présenter, parce qu'il nous paraît soulever des problèmes intéressants et méritant discussion.

Dans ce qui précède, nous avons laissé en suspens diverses questions qui forment le fond théorique du problème de l'évolution de la tuberculose.

Nous avons vu que la *réaction de refus* (ou *immunité de surinfection*) n'a d'action réelle que contre les *surinfections exogènes* et n'en a pas contre la *primo-infection*.

Plus loin nous sommes arrivés à penser que la réaction de refus n'est, elle-même, qu'un aspect de la sensibilité tuberculinique. On doit donc se demander comment il se fait que la réaction de refus, manifestation de la sensibilité tuberculinique, ne joue pas contre les bacilles endogènes, tiennent également de la tuberculine. La solution de ce problème, nous expliquerait, par contre-coup, pourquoi il existe tant de contradictions entre la marche de la tuber-

culose, et les variations des tests de la sensibilité tuberculinique.

D'autre part, il faut se rappeler que, même si ce problème peut être résolu, il n'en persiste pas moins une deuxième inconnue : la raison pour laquelle la réaction de refus *n'est efficace qu'en apparence*. Nous avons vu en effet qu'elle laissait (page 40), au siège de la surinfection, des *éléments virulents* capables, pour un temps, de déclancher une tuberculose typique chez d'autres animaux.

Ces deux problèmes doivent être étudiés séparément.

Attaquons-nous au premier d'entre eux.

La raison pour laquelle la sensibilité tuberculinique, par l'intermédiaire de la réaction de refus ne joue pas, ou est inefficace, contre le bacille primordial.

Une belle expérience de PARAF nous en fournit peut-être la solution.

Cet auteur a montré, dans une série de travaux, que lorsqu'on injecte à un cobaye déjà tuberculeux, d'une part le pus d'un ganglion caséux d'un autre cobaye, d'autre part le pus retiré par ponction d'un de ses propres ganglions, l'*hétérosurinfection* est le plus souvent sans effet (phénomène de Römer), alors que l'*auto-surinfection* détermine une petite lésion caséuse, évolutive et tenace (PARAF, loc. cit.).

Il faut noter que le même phénomène s'observe, même si les bacilles ainsi prélevés sont cultivés avant de les réinoculer. Par contre, cette propriété disparaît au bout de *deux à trois repiquages*.

Ces expériences montrent qu'il faut tenir compte du comportement spécial du bacille de Koch de primo-inoculation quelle que soit d'ailleurs la pathogénie de ce phénomène.

Pour simplifier, nous appellerons ce bacille « *l'auto B. K.* ».

Ne peut-on aller plus loin et penser que si le bacille de Koch a un tel comportement, c'est parce que l'organisme ne réagit plus, avec la même énergie, contre la tuberculine

qu'il contient (que cela provienne d'une *modification propre* de cette tuberculine, ou au contraire d'une *désensibilisation réelle* de l'organisme).

Nous arrivons donc à formuler une *hypothèse*, celle de l'existence d'une *auto-tuberculine* vis-à-vis de laquelle, l'organisme ne présenterait que des réactions *atténuées*. Cette hypothèse, que nous croyons être originale (sous réserve), a l'avantage d'expliquer un certain nombre de faits encore discutés.

Elle constitue une réponse au problème que nous soulevions plus haut. Nous la formulerons ainsi.

« Lorsque dans un organisme infecté par des bacilles de Koch, la sensibilité à la tuberculine standard, et partant la réaction de refus apparaissent, les bacilles primaires sont en butte à celle-ci (théorie allergique classique).

Mais cette réaction est d'une EFFICACITÉ variable. En effet, tout se passe comme si l'organisme s'habitue progressivement à cette tuberculine spéciale qui est contenue dans les bacilles responsables de la primo-infection, et ne réagissait plus contre elle avec autant de violence ».

La réaction de refus contre ces bacilles primaires sera donc d'autant plus faible que la désensibilisation à l'auto-tuberculine aura été plus prononcée¹.

En corollaire il faut admettre que la *sensibilité à l'auto-tuberculine est relativement indépendante de la sensibilité à la tuberculine standard*.

Cette théorie, comme toujours, doit s'appuyer sur des preuves, et faire face à des objections.

Les preuves directes nous manquent, elles consisteraient dans la constatation de la diminution de sensibilité de l'organisme à l'auto-tuberculine.

Comment obtenir de l'auto-tuberculine ?

Nous voulons cultiver en bouillon des bacilles extraits, par exemple, des crachats d'un tuberculeux. Le bouillon

(1) Il ne faut voir dans cette réponse schématique, aucun élément pathogénique. Nous nous imposons cette restriction en employant la formule « Tout se passe comme si ».

filtré, concentré, et purifié nous servira de tuberculine d'essai. Nous l'utiliserons en tests du type habituel.

Nous pensons éprouver quelques difficultés quant au *titrage de l'auto-tuberculine*. Mais de simples indications peuvent être une première indication.

Le schéma des opérations à pratiquer serait :

1° *Sur le sujet en expérience.*

Le test à la tuberculine standard (a une dilution aussi voisine que possible).

Le test à l'auto-tuberculine.

2° *Sur un témoin.*

Le test à la tuberculine standard.

Le test à l'auto-tuberculine précédente.

Si l'expérience est concluante, nous espérons trouver :

1° sur le *témoin*, toujours égalité des deux tests;

2° sur le *sujet*, une différence entre les deux tests.

Nous pratiquerons des essais :

Au cours de primo-infections bénignes;

Au cours de primo-infections graves.

Au cours de tuberculoses de réveil, type caséeuses extensives;

Au cours de tuberculoses exsudatives, type inflammatoire.

Toutes ces expériences feront l'objet d'une communication ultérieure.

Bien que cette technique soit soumise aux mêmes critiques que celles qui sont basées sur l'appréciation des variations des tests à la tuberculine standard, nous espérons obtenir des résultats assez nets, pour fournir une base de départ solide. Peut-être sera-t-il possible, ultérieurement de vérifier notre hypothèse dans des conditions plus rigoureuses.

Quoiqu'il en soit, si nous manquons de preuves directes, la théorie que nous formulons a l'avantage de contenir en puissance, l'explication d'un certain nombre de problèmes jusqu'ici non résolus, et en particulier :

La raison pour laquelle il y existe des contradictions dans les rapports entre *la sensibilité à la tuberculine standard*, et *la marche de la tuberculose*, alors que certains aspects sont cependant *coïncidants*.

Il peut y avoir décalage si :

1°) La sensibilité à la tuberculine standard *persiste* alors que *la sensibilité à l'auto tuberculine disparaît* (primo-infection grave).

2°) La sensibilité à la *tuberculine standard disparaît* alors que *persiste la sensibilité à l'auto-tuberculine* (anergie cutanée ou non spécifique).

Il peut y avoir concordance si :

1°) Les deux *sensibilités persistent* (primo-infection bénigne, phénomènes fluxionnaires fugaces de stade secondaire de Ranke, phénomène de tuberculose inflammatoire).

2°) Les deux *sensibilités disparaissent* (anergie vraie). Cette hypothèse, sous réserve de vérifications pratiques apporte donc une explication rationnelle à certaines difficultés que l'on peut opposer à la *théorie allergique classique*.

Il resterait évidemment à expliquer le pourquoi des variations individuelles à la sensibilité à l'auto-tuberculine. D'après ce que nous avons vu *de la notion du potentiel évolutif*, il n'est pas impossible de penser que ces variations ne soient qu'un phénomène, *normalement* explicable, par le jeu des facteurs organiques et bactériologiques *naturels* (J. A. WEILL).

Ainsi, les animaux réceptifs à la tuberculose, comme l'est le cobaye se désensibiliseraient à l'auto-tuberculine d'une façon constante, alors que les animaux de la catégorie II ne le feraient que d'une façon incomplète et variable, pour des raisons d'ordre chimique, physique ou bactériologique qu'il importerait de préciser.

Telle est la théorie que nous avons cru devoir formuler

en réponse aux anomalies et contradictions de la théorie allergique classique. Cette théorie est incomplète, car divers points importants parmi ceux que nous avons envisagé plus haut restent à élucider :

Que ce soit au cours d'une primo-infection, ou d'une surinfection, la *réaction de refus est toujours inefficace histologiquement même lorsqu'elle est efficace pratiquement*. En effet, à la suite d'une primo-infection même tout à fait bénigne, il persiste toujours une symbiose vivante, comme le prouve l'inoculation au cobaye de certains ganglions infectés. De même, au cours de la surinfection si l'on extirpe en bloc la région de l'infection et qu'on l'inocule, on tuberculise l'animal témoin.

Dans les deux cas, certains éléments bacillaires survivent et sont virulents pour des témoins, tels, ne le sont pas pour le sujet qui les héberge.

Cependant, il existe une différence essentielle entre ces deux ordres de phénomènes : en effet, par la suite, la symbiose primaire pourra se *réveiller*, alors que la lésion de surinfection s'éteint *toujours définitivement*.

Comment expliquer ces deux éventualités dissemblables ?

Nous pensons avoir trouvé, dans la littérature une explication ou tout au moins une orientation à donner à ce problème (A. VAUDREMER, le bacille tuberculeux. *Presses Universit. de Fr.*, 1927).

Cet auteur a montré que la forme acido-résistante du bacille de Koch n'est qu'une *forme adulte vieillie*, du bacille.

Par diverses méthodes originales longuement exposées, il obtient à partir de bacilles normaux des formes jeunes, granulaires, diplococciques, non acido-résistantes (travaux concordants avec ceux de FERRAN, FONTÈS BABES, J.-A. WEILL, MAXIMOV).

Ces corps sont bien apparentés aux bacilles de Koch, car ils donnent la *déviatiou du complément* à l'antigène tuberculeux, ce qui prouve leur *spécificité*.

Ils sont doués de propriétés pathogènes spéciales. Mais surtout, fait capital, ils *sont privés de tuberculine*, ils n'en paraissent posséder que plus tard, lorsqu'ils passent à la forme adulte, acido-résistantes.

Or, les bacilles qui persistent dans le tissu de *symbiose*, ou de *surinfection avortée*, se présentent comme des granules irrégulières (CALMETTE, FIESSINGER, METALNIKOFF, BURNET, BOQUET, *difficilement colorables par le Ziehl*).

Ne peut-on admettre qu'il y a identité ou similitude entre ces aspects, et les formes *jeunes* décrites plus haut ? On expliquerait ainsi, que ces éléments, qui ne contiennent pas de tuberculine, ne soient pas atteints par les réactions de refus, et persistent localement. Se comportant en microbes banaux, ils fourniraient les réactions spécifiques, type déviation du complément, et peut-être même, *un certain degré d'immunité vraie*.

Ce dernier point expliquerait pourquoi les résidus bacillaires ne « prennent pas », disparaissent dans le cas des surinfections c'est-à-dire chez les sujets déjà infectés.

Tous ces travaux semblent trouver confirmation dans les expériences de BEZANÇON et PHILIBERT, F. MAC JUNKIN, BOQUET et NÈGRE, SAENZ, ARLOING, THÉVENOT et DUFOURT, CRAMAROSA et PICOLINI, DEBRÉ et BONNET, VAN BENEDEW, VALTIS, SAENZ et DE SANCTIS MONALDI, qui obtiennent une véritable *symbiose tuberculeuse*, à partir de filtrats de diverses cultures, ou produits tuberculeux.

Ainsi, peu à peu, nous sommes arrivés à une hypothèse, basée essentiellement sur la similitude existant entre les résidus bacillaires de la primo-infection ou des surinfections, et les formes granulaires jeunes du bacille de Koch.

Celles-ci seraient donc le facteur pathogène de la maladie tuberculeuse, alors que la forme acido-résistante serait l'agent de la contagion, et celui des accidents de la série tuberculinique.

Nous avons cru bien faire en énonçant cette conception à la fin de ce travail.

Résumé.

Dans cette partie purement théorique, nous défendons une hypothèse basée sur une notion *d'auto-tuberculine* à laquelle manque la preuve expérimentale.

Cette hypothèse semble expliquer diverses lacunes de la théorie allergique de la tuberculose.

Elle laisse néanmoins persister diverses inconnues auxquelles la notion des formes granulaires du bacille de Koch apporte une réponse d'apparence satisfaisante.

CONCLUSIONS

Ce travail orienté sur la nature des rapports existant entre l'immunité, l'allergie et la tuberculose comporte trois lignes générales.

1° Une ligne terminologique : définir les termes usuels employés dans ces sortes de recherches.

2° Une ligne pratique : utiliser au mieux les tests habituels de l'allergie.

3° Une ligne théorique : essayer de fonder une hypothèse originale sur le fond du problème.

Ces trois lignes sont développées parallèlement au cours de quatre parties :

1° Etude de l'infection tuberculeuse en général;

2° Etude de la tuberculose animale;

3° Etude de la tuberculose humaine;

4° Hypothèses personnelles.

Les conclusions générales de ce travail peuvent se résumer ainsi :

1° Conclusion du problème terminologique. L'abus de certains termes, tels que « immunité », « allergie », « réaction de défenses » conduit à des confusions de mots et d'idées. Nous avons utilisé une terminologie spéciale. Nous ne prétendons pas l'imposer, mais nous pensons qu'il serait bon, avant tout exposé sur ce sujet, de définir brièvement les termes que l'on va employer. Il faut, avant tout, se garder d'évoquer par un mot, à la fois un fait et une théorie qui s'y rattache, parce que, alors que le fait est immuable, la théorie peut être variable, controuvée ou ignorée du lecteur.

2° Conclusion du problème pratique. Les tests tuberculiniques ont, chez l'homme, un intérêt pratique certain, tant chez le tuberculeux que chez les sujets non tuberculeux. Ils apportent des renseignements d'ordres diagnostique, et pronostique. Mais ils ne doivent pas être utilisés isolément; ils doivent être considérés comme des symptômes que l'on comparera au contexte.

3° Conclusion du problème théorique. La théorie allergique de la tuberculose basée sur l'idée que les tests tuberculiniques sont les témoins d'une réaction de défense antibacillaire est insuffisante, car elle ne cadre qu'avec un petit nombre de faits.

4° Nous pensons apporter un certain nombre d'arguments tendant à prouver que l'on peut élargir cette théorie en y introduisant la notion d'« auto-allergie » ou mieux de « sensibilité à la tuberculine propre aux bacilles de primo-infection ».

De diverses expériences actuellement en cours, nous espérons tirer un fondement à cette hypothèse qui fera l'objet d'une publication ultérieure.

Vu : Le Président de la Thèse,
TROISIÈRE.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

Les références relatives à ce sujet étant innombrables, nous devons, préalablement, nous excuser des lacunes, erreurs, ou omissions que l'on pourrait trouver dans ce qui va suivre.

On trouvera une bibliographie très complète, dans les ouvrages suivants :

CALMETTE (A.). — L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux. Masson, éd., 1926.

BOQUET et NÈGRE. — L'encyclopédie médico-chirurgicale, art. de tuberculose.

PARAF (J.). — L'immunité au cours de la tuberculose, étude expérimentale et clinique. Masson, éd., 1936.

8^e CONFÉRENCE DE L'UNION INTERNATIONALE CONTRE LA TUBERCULOSE, la Haye-Amsterdam, 6-9 sept. 1932. 1^{re} question : relation entre l'allergie et l'immunité; rapport, corapports et discussion générale.

Justifications des différentes parties de l'ouvrage.

Introduction.

ARMAND-DELILLE (P. F.). — *La Médecine*, 1934. p. 341.

BEZANÇON (F.). — Préface de « l'immunité dans la tuberculose » de Paraf.

BORDET (J.). — Rapport principal, La Haye, *loc. cit.*

JACQUEROD. — A propos d'allergie, querelle de mots. *Presse Méd.*, 29 mai 1935.

METALNIKOFF. — Les facteurs d'immunité dans la Tuberculose. *Presse Méd.*, 15 juin 1935.

PONS. — *Presse Méd.*, 21 septembre 1935.

YAN BENEDEW. — Recherche sur l'infection, l'hypersensibilité et l'immunité. Masson, 1932.

Infection tuberculeuse.

- BORREL. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1893, p. 593; 1894, p. 65.
 BURNET. — La prétendue lyse du bacille de Koch. *Ann. Inst. Pasteur*, Mars 1935.
 DUBLINEAU. — *Thèse Paris*, 1929.
 GONNELLE. — *Paris Méd.*, 15 septembre 1929.
 HOWARD (J. W.). — Phagocytose, lyse et perte de l'acido-résistance du bacille tuberculeux en présence de leucocytes du cheval immunisé. *C. R. Soc. Biol.*, 11 nov. 1922, p. 1054.
 HOLLANDE (Ch.) et Mlle CRÉMIEUX. — Endoparasitisme cellulaire du bacille tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, 13 août 1929.
 SABIN (Fl. R.) et DOAN (Ch.). — The relations of monocytes and clasmotocytes to early infection in rabbits with to bacilli. *The Journ. of exp. Méd.*, n° 4, 1^{er} octobre 1927, p. 627.
 WEILL (J. A.). — *Thèse Montpellier*, 1931. Les réactions cellulaires dans la Tuberculose.
 — *Annales de Médecine*, 1931.

Diffusion.

- ARMAND-DELILLE (P. F.). — *Bul. Soc. Pédiatr. Paris*, Nov. 1936.
 BEZANÇON (F.) et BUC. — Congrès de la Tuberculose. Bordeaux, 1931.
 BEZANÇON (F.), BRAUN et MEYER (A.). — *Rev. Tub.*, 1937, p. 55.
 BOQUET. — Bacillémie et virulence des tissus apparemment sains des cobayes tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, 10 avril 1932.
 BOQUET, VALTIS et SAENZ. — *Ann. Inst. Pasteur*, Avril 1931.
 COMBIESCO et BOTEZ. — *C. R. Soc. Biol.*, 21 avril 1935, 21 nov. 1935.
 COURMONT et GARDÈRE. — *Bul. Acad. Méd.*, 11 oct. 1932, 20 oct. 1936.
 — *Journal Méd. Français*, Mai 1933.
 COULAND (E.). — *Revue Tub.*, 1933, p. 673.
 DEBRÉ (R.) et PERRAULT (M.). — La dispersion des bacilles de Koch au cours de la tuberculose pulmonaire humaine, étudiée par l'examen histologique et bactériologique. *Ann. Méd.*, Oct. 1935.
 DELORE. — *Thèse Lyon*, 1931.
 GOUGEROT. — *Thèse Paris*, 1908.
 LANGE (B.). — *Deutsche Med. Woch.*, Oct. et Nov. 1935.
 LAPORTE. — *C. R. Soc. Biol.*, 5 mars 1934.
 LONG (Ed. R.). — Chemical studies in tub. immunity. *Amer. Rev. g. Tub.*, n° 11, Novembre 1930.

- METCHNIKOFF. — Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation. Masson, 1932.
- RIBADEAU-DUMAS. — La Tuberculose pulmonaire d'inoculation infantile. *Rev. Tub.*, n° 1, 1920.
- RIST, DOUBROW et FROMENT (R.). — Etude morphologique du terrain allergique dans la tuberculose pulmonaire. *Ann. Méd.*, n° 2, 1930, p. 310.
- SAENZ et CANETTI. — Sur la similitude de primo-infections pulmonaires dans la tuberculose humaine et la tuberculose spontanée du cobaye. *C. R. Biol.*, 1938, p. 661 à 663.

Surinfection.

- ALLEN KRAUSE et WILLES. — *Amer. Revue of tub.*, Mars 1933.
- ARMAND-DELILLE et BLOCH. — *C. R. Soc. Biol.*, 11 janv. 1936.
- BOQUET (A.). — Surinfection tuberculeuse du cobaye par voie sous-cutanée. *C. R. Soc. Biol.*, 5 fév. 1932.
- BOQUET (A.) et LAPORTE (R.). — Surinfection tuberculeuse par voie pleurale. *C. R. Soc. Biol.*, 20 mars 1935. — *C. R. Soc. Biol.*, 18 janv. 1936. — *C. R. Soc. Biol.*, 17 avril 1937. — *C. R. Soc. Biol.*, 24 avril 1937.
- BORDET (J.). — Rapport principal, *loc. cit.*, La Haye.
- BURNET (E.). — *Loc. cit.*
- BEZANÇON (F.) et PHILIBERT. — *Ann. Méd.*, n° 2, 1914.
- XII^e Congrès de Médecine, 1912.
- Allergie tuberculinique et problème du terrain en tuberculose. *Paris Méd.*, 9 février 1924.
- Signification biologique du phénomène de Koch. *Paris Méd.*, 2 juin 1926.
- BEZANÇON (F.) et DE SERBONNES. — Réinfection tuberculeuse du cobaye. XII^e Congrès Méd., 16 oct. 1912.
- CALMETTE. — *Loc. cit.*
- COULAND. — *Rev. Tub.*, 1936, p. 1190.
- DEBRÉ. — Corapport, La Haye, *loc. cit.*
- DEBRÉ et BONNET. — La surinfection tuberculeuse expérimentale. *Journ. Méd. Français*, Sept. 1922.
- *Paris Méd.*, 7 janvier 1933.
- *C. R. Soc. Biol.*, 8 juillet 1922.
- DEBRÉ et PARAF. — *C. R. Soc. Biol.*, Juillet 1920, Janvier 1921.
- DUFOURT. — Primo-infection et réinfection tuberculeuse chez l'enfant. *Journ. Méd. Lyon*, XII, 20 fév. 1931.
- FIESSENGER. — *C. R. Soc. Biol.*, 1920, p. 147.
- LAGRANGE. — *C. R. Soc. Biol.*, 13 oct. 1923.
- LEROY et GARDNER. — *Amer. Rev. of Tub.*, 2 août 1929.

METALNIKOFF. — *Loc. cit.*

NASTA (M.). — Sur la dissociation de l'immunité et de l'hypersensibilité dans la tuberculose expérimentale du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 19 mars 1927.

NASTA (M.) et IONESCO (V.). — Recherches sur la réinfection intrapéritonéale du cobaye tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, 1924.

NÈGRE et BRETEY. — *C. R. Soc. Biol.*, 11 janvier 1936.

PATERSON. — *Amer. Rev. of tub.*, 1917, p. 253.

PARAF. — *Loc. cit.*

— *Rev. Tub.*, 11 juin 1928.

— *C. R. Soc. Biol.*, 13 nov. 1926.

— *C. R. Soc. Biol.*, 13 nov. 1926.

— *C. R. Soc. Biol.*, 1934, p. 1513.

— L'immunité et les réactions de bactériolyse cellulaire dans la tuberculose. *Presse Méd.*, 18 juillet 1928.

— La bactériolyse du bacille de Koch. Congrès Nation. de la Tub. Bordeaux, Mars 1931.

PHILIBERT. — Précis de Bactériologie. Masson, 1931.

ROLLAND. — Etudes sur le phénomène de Koch et la réinoculation tuberculeuse. *Thèse Paris*, 1914.

RIST, KINDBERG (Léon) et ROLLAND. — Etudes sur la réinfection tuberculeuse. *Ann. Méd.*, Mars 1914, Avril 1914.

RENZI (S. de). — Bolletino dell'Istituto sieraterapico Milanese. Fév. 1935.

RICHT (Ch.) et HAUDUROY (P.). — La lyse du bacille tuberculeux dans les crachats. *C. R. Soc. Biol.*, 17 juillet 1926. — *C. R. Soc. Biol.*, 21 avril 1927.

SAENZ et COSTIL. — *C. R. Soc. Biol.*, Octobre 1935.

SELTNER et WEILAND. — Le mécanisme de l'immunité en tuberculose. *Klinische Woch.*, Juillet 1935.

VAN DEINSE et VALTIS. — *C. R. Soc. Biol.*, 21 nov. 1936.

VAN DEINSE et SOUKIDIS. — *C. R. Soc. Biol.*, 4 janv. 1936, 6 février 1937.

Sensibilité à la tuberculine.

AUCLAIR et PARIS. — *Arch. Méd. Exp.*, 1908.

— *Soc. Et. Tub.*, Mars 1911.

CALMETTE. — *Loc. cit.*

BOQUET, NÈGRE, VALTIS, SAENZ. — Collections complètes des *C. R. Soc. Biol.* et des *Ann. de l'Inst. Pasteur* de 1910 à nos jours. Plus de 200 références.

CANTACUZÈNE. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1905, p. 699.

- COULAUD. — *Rev. Tub.*, 1934, p. 850. — *C. R. Soc. Biol.*, 25 mai 1935, — *C. R. Soc. Biol.*, 1^{er} juin 1935.
- COULAUD, DUGAS (E.) et NEUMANN. — *Rev. Tub.*, 1935, p. 351.
- CARISSON. — *Journal of Immunology*, 1929, p. 411.
- DEBRÉ et LELONG. — *Traité de Médecine des enfants* de Nobécourt et Babonneix.
- FORÊT (P.) et DEBENEDETTI. — *Rev. Tub.*, 1935, p. 351.
- HEISE et BROWN. — *Amer. Rev. of Tub.*, 1922, p. 1084.
- HOWARD et DE VEER (J. A.). — *Amer. Rev. of Tub.*, Juin 1936.
- JENSEN (K. A.), BINDSLES et HOLM. — *Acta Tuberculosa Scandinavica*, 1935. Etudes de l'infection tuberculeuse chez des animaux allergiques et non allergiques.
- INNGENBLUTT (J. W.). — The role of reticulo endothelial system in immunity. *Journ. of Exp. Méd.*, 1^{er} oct. 1927.
- KOCHANOWSKI. — *Soc. Biol. Paris*, 1935, p. 102.
- LUMIÈRE. — L'allergie dans la tuberculose. *Paris Méd.*, 25 Avril 1931.
- MASCHMANN. — Sur la tuberculine. *Deutsche Méd. Woch.*, Mai 1937.
- NIMI et GUALDI. — *C. R. Soc. Biol.*, 11 Mars 1933.
- PARAF. — *Loc. cit.*
- PARAF et MANTOUX. — *C. R. Soc. Biol.*, 10 juin 1928.
- VON PIRQUET. — *Soc. Méd. Berlin*, 8 mai 1907.
- RIST (N.). — *Thèse Paris*, 1938.
- ROMER. — *Zeit. Schr. für Immunität*, 1910.
- SANDOR. — *Ann. Inst. Past.*, Novembre 1936.
- SELTER. — *Deutsche Med. Woch.*, Juin 1936.
- TROISIER et MONNEROT DUMAINE. — *Rev. Tub.*, 1930, p. 425.
- WEBER. — *Zeitchrift für Tuberculose*.
- WHITE (W. C.). — *Corapport*. La Haye.

Tuberculose de l'homme.

- AUBERTIN. — Le développement de l'infection bacillaire chez l'homme. Doin 1927.
- BAIZE (P.). — La cuti-réaction tuberculinique. *La Gazette des Hôp.* N° 91 et 93. 13 et 20 nov. 1937.
- Dans cet article on trouvera une bibliographie détaillée.
- DUINE. — *Thèse Paris*, 1936.
- GAUTRELET. — *Press. Méd.*, 5 décembre 1936.
- GROER. — L'allergie dans la Tuberculose. *Schweizerische Méd. Woch.* Décembre 1936.
- HUBER, LIÈVRE et WELTI. — *Soc. Péd. Paris*, 16 février 1937.

Tuberculose primaire.

- ARRIBEAUTE. — *Thèse Paris*, 1937.
- LÉON BERNARD. — La tuberculose pulmonaire. Masson, 1939.
- — Les débuts et les arrêts de la tuberculose pulmonaire. Masson 1934.
- LÉON BERNARD et JEAN PARAF. — Les formes curables de la tuberculose évolutive du nourrisson. *Ann. Méd.*, N° 6, Juin 1926.
- ETIENNE BERNARD and WEILL. — Raccourcissement de l'âge moyen, etc., *Presse Méd.*, 30 avril 1938.
- On trouvera dans cet ouvrage une importante bibliographie.
- BEZANÇON (F.), BRAUN, FREY-RAJU (Mme) et ARRIEHAUTE. — *Bulletin Acad. de Méd.*, 20 juillet 1937.
- BEZANÇON (F.) ET AUTRES. — *Bulletin Acad. de Méd.*, Avril 1938.
- CANETTI (G.). — Etude critique des données anatomiques actuelles sur la primo-infection pulmonaire. *Rev. de Méd.* Mars 1938.
- CASSOUTE. — *Pédiatrie*. Avril 1935.
- COURCOUX. — *Revue de la tub.*, 1934. — *Paris Méd.*, Janvier 1935.
- *Pres. Méd.*, 21 décembre 1935.
- COURCOUX et ALIBERT. — *Rev. Tub.*, 1936, p. 17.
- DEBENEDETTI, etc. — *Rev. Tub.*, 1936, p. 610.
- *Rev. Tub.*, 1936, p. 1097.
- *Acad. Méd.*, 3 mars 1936.
- *Rev. Méd.*, 25 septembre 1937.
- DEBRÉ, PARAF et DAUTREBANDE. — Période anté-allergique de la tuberculose. *Assoc. Méd.*, N° 6, 1921.
- DUFOUT (A.). — Primo-infection et réinfection tuberculeuses chez l'enfant. *Journ. Méd. Lyon*, 20 fév. 1931.
- FLOR (H.) et MARMET. — *C. R. Soc. Biol.*, 20 janvier 1934.
- HEIMBECK. — *Pres. Méd.*, 6 avril 1932.
- LUMIÈRE (A.). — Allergie dans la tuberculose. *Paris Méd.*, 25 avril 1931.
- LESNÉ et COFFIN. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 21 mai 1926.
- MEERSSEMAN. — *Rev. tub.*, 1937, p. 1089.
- NICO. — Sur la Primo infection de l'adulte. *Thèse Paris*, 1934.
- *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 juin 1937.
- PARISOT (J.) et SALEUR. — Erythèmes nouveaux familiaux et contaminations tuberculeuses. *Rev. Tub.*, 1933, p. 126.
- RIBADEAU-DUMAS. — *Loc. cit. Bull. Soc. Pédiatrie*. Nov. 1936.
- SCHEEL. — Co-rapport du Congrès de Lisbonne.
- RIST et TUCHILA. — *Bull. Acad. Méd. Paris*, 11 janvier 1938.
- TROISIER, BARIÉTY, DE SANETIS MONALDI et NICO. — La primo-infection tuberculeuse de l'adulte. *Ann. Méd.* Juin-Juillet 1934.
- Dans cet article on trouvera une importante bibliographie.

- TROISIER, BARIÉTY et NICO (P.). — Tuberculose pulmonaire du type « adulte », après virage de la cuti-réaction tuberculinique, chez de jeunes sujets adultes. *Soc. Méd. Hôp.*, 11 juin 1937.
- TROISIER, BARIÉTY et GABRIEL. — Primo-infection de l'adulte. *Soc. Méd. Hôp.*, 29 juin 1934.
- TROISIER, BARIÉTY et NICO. — *Bull. Acad. Médec.*, 6 avril 1937.
- WALLGREN. — Problème de la contagiosité de la tuberculose infantile. *Rev. française de Péd.*, N° 6, 1936.
- WOLINETZ (E.). — Primo-infection tuberculeuse de la peau. *Gaz. Méd. Franç.*, 1^{er} mars 1938.

Tuberculose de l'adulte.

A. — Surinfection.

- ARLOING et DUFOURT. — Rôle expérimental des réinfections dans l'évolution des lésions tuberculeuses du poumon. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 20 mai 1924.
- AMEUILLE, SAENZ et CANETTI. — Les réinfections tuberculeuses abortives du poumon. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 avril 1938.
- BEZANÇON. — L'Orientation actuelle de la lutte antituberculeuse. *Bull. Acad. Méd. Paris*, 22 févr. 1938.
- BERTIER (I.). — Tuberculose conjugale et problème de la contagion de la tuberculose chez l'adulte. *Thèse Paris*, 19 .
- CHABAUD. — L'adénopathie trachéo-bronchique de l'adulte allergique. *Rev. Méd.* Mars 1938.
- Dans cet article on trouvera une bibliographie complète de la question.
- LEMIERRE et AMEUILLE. — Granulie consécutive à l'injection intraveineuse volontaire d'une émulsion de bacilles de Koch. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 28 févr. 1938.
- LUMIÈRE. — Tuberculose, contagion, hérédité. *Cézanne Lyon*, 1930.
- TROISIER, BARIÉTY et DUGAS. — Tuberculose multi ganglionnaire de l'adulte. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 19 juin 1936.

B. — Tests tuberculiniques. Circonstances de variations.

- AUBERTIN. — Le développement de l'infection bacillaire chez l'homme. Doin
- BERARIN et DANIELLO. — *Rev. Tub.*, 1933, p. 188.
- BERNARD (El.). — Destin de la tuberculose. *Semaine des Hôp. Paris*, 1^{er} mai 1938.
- BRINDEAU, KOURILSKY et KOURILSKY (S.). — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 8 mars 1935.

- BEZANÇON (F.), DELARUE et WOLINETZ (E.). — Tuberculose conjonctivale avec adénopathie chez un sujet porteur d'un complexe primaire ancien. *Ann. Anat. Path.* Fév. 1938.
- DEBRÉ (A.), PARAF et DAUTREBANDE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1920.
- DEBRÉ et PAPP (Mme). — *Ann. Méd.*, Juin 1926.
- CORBELLA. — *La Clinica*. Août, Sept. 1935.
- COULAUD. — *Rev. Tub.*, 1936, p. 1185.
- DENOYELLE. — *Thèse Paris*, 1925.
- DOWELL (M.). — *Revista Brasileira de Tuberculose*. Mai, Juin 1934.
- DUFOURT-VIALIER. — Pouvoir tuberculisant des maladies infectieuses. *Médecine*, 1937, p. 382. *Soc. Tub.* Mars 1937.
- FLANDIN et POUMEAU, DELILLE et LE NELLETTIER. — Variations des tests au cours de la syphilis. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 23 octobre 1936.
- GERNEZ (Ch.). — Action de certains facteurs non spécifiques sur l'intensité de la cuti-réaction tuberculinique. *Rev. Tub.* 1935/ p. 592; Idem, p. 594; Idem., p. 339.
- JOUSSET. — La valeur diagnostique de la cuti-réaction chez l'adulte. *Soc. Méd. Hôp. Paris*. 21 mai et 4 juin 1926.
- KOURILSKY (R.) et ONG-SIAN-GWAN. — *Rev. Tub.*, 1937, p. 345.
- KOURILSKY (S.). — *Thèse Paris*, 1934.
- LESNÉ et MARQUÉZY. — Le rôle anergisant de diverses affections. *Progrès Méd.*, 5 mars 1927.
- LEWIN (I.). — *Thèse Paris*, 1935.
- KINDBERG (Léon). — *Rev. Tub.*, 1936, p. 185.
- MANTOUX. — *Pres. Méd.*, 5 janvier 1920.
- NOBÉCOURT et PARAF. — Anergie tuberculinique au cours de la grossesse. *Soc. Méd. Hôp.*, 28 novembre 1919. *Pres. Méd.*, 18 fév. 1920.
- D'OELNITZ. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*. 9 mars 1934.
- PAISSEAU, VALTIS et DEINSE (V.). — *Pres. Méd.*, 3 février 1934.
- PARAF (J.), MORHANGE. — Anergie morbilleuse. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 3 avril 1936.
- STIASSMIE. — Sur la fréquence variable selon le milieu des cuti-réactions positives. *Rev. Tub.*, 1934, p. 821.
- TESSIER et KINDBERG (Léon). — *C. R. Soc. Biol.*, 1911, p. 853.
- TISSOT (F.). — *Paris Méd.*, 25 juin 1938.
- TIXIER et PAISSEAU. — *Paris Méd.*, 27 janvier 1912.
- VALTIS et TALON. — *C. R. Soc. Biol.*, 1927.
- WATSON. — Pronostic et cuti-réaction. *Tubercle*, Mars 1937.

Tests tuberculiques. Leurs valeurs.

- ARMAND-DELILLE (P. F.) et WOLINETZ (E.). — Réactions spléno-pneumonique. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 juin 1937.

LÉON BERNARD et BARON.

- BERNARD (Et.). — Corrélation entre la tuberculose cervicale et la tuberculose pulmonaire. *La Médecine*, 1937, p. 394.
- COULAND. — *Rev. Tub.*, 1930, p. 587.
- CUMMINS (L.). — *Loc. cit.*, La Haye.
- CONSTANTINI. — *Loc. cit.*, La Haye.
- DUFOUR. — Rapports entre la tuberculose pulm. et la tuberculose laryngée. *Rev. Méd.*, Mars 1938.
- MARQUÉSY et Mme VERLIÈRE-DUBOIS. — Valeur pronostique de la cuti-réaction. *Rev. Méd.*, Avril 1934.
- MARFAN. — La scrofule. Baillière, 1934.
- MARTINIÉ, DUBOUSQUET et GROLLET. — Anergie tuberculeuse d'effort. *Journ. des Praticiens*, 25 juin 1938.
- MINET et VANDECASTELLE. — *Progrès Méd.*, 10 oct. 1936.
- RENAUD (M.) et PETIT-MAINE. — La tuberculose pulmonaire, avec quelle fréquence s'associe-t-elle aux tuberculoses locales. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 fév. 1933.
- RIST et WEBER. — *Ann. Méd.*, Nov. 1929.
- VAUDOUR. — Contributions à l'étude des pleurésies. *Thèse Paris*, 1932.
- WALLGREN. — *Acta Tuberculosa Scandinavia*, 1936, p. 321.

B. C. G.

- ARMAND-DELILLE. — *La Médecine*, 1936, p. 341.
- ARMAND-DELILLE, BANU et LESTOCQUOY. *Acad. Méd.*, 13 avril 1937.
- BERNARD (Léon). — *Rev. Phthisiologie Médico-Social.*, n° 10, 1929.
- BERNARD (L.), DEBRÉ et LELONG. — *Acad. Méd.*, 23 oct. 1928. — *Ann. Méd.*, Avril 1929.
- BLECHMANN et MELY. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 3 avril 1936.
- CALMETTE. — Infection bacillaire et tuberculose. Vaccination préventive par le B. C. G. Communication à La Haye. — Voir bibliographie complète dans « *Pathologica comparata della Tuberculosis* », 20 avril 1935. Milano.
- CLARAC et BENTEJAC. — *Pédiatrie*, Mars 1936.
- COFFIN. — *Archives Hosp.*, Octobre 1935.
- DEBRÉ et COFFINO. — *Soc. Biol.*, 1929. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1930, p. 12.
- ESCHBACH. — Mort par tuberculose d'un enfant vacciné B. C. G. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 27 avril 1934.
- FONTAN et DUPIN. — *Pédiatrie*, 1936.
- GUÉRIN. — *Bull. Acad. Méd.*, 15 janvier 1935, 26 mars 1935.
- JENSEN. — Rapport, La Haye-Copenhague.

- MARFAN. — A propos du B. C. G. *Pédiatrie*. Décembre 1935.
- NASTA. — *Bull. de l'Union de l'Internat contre la Tub.*, Avril 1936.
- NOBÉCOURT. — *Journal des Praticiens*, 7 avril 1928.
- PALANGIE (D.) — *Thèse Paris*, 1935. Considérations étiologiques sur le mode d'apparition de méningites tuberculeuses chez les enfants vaccinés au B. C. G.
- RAVINA. — *Soc. Méd. Hôp. Paris*, 27 avril 1934.
- SAENZ. — *C. R. Soc. Biol.*, 15 oct. 1932.
— — Corapport. La Haye.
- SAYE. — Barcelone. Corapport de La Haye.
- SCHEEL. — *Revue Tub.*, 1935, p. 529.
- SCHREIBER. — Méningites tuberculeuses chez des sujets vaccinés au B. C. G. *La Clinique*, Avril 1935.
- TIXIER. — Considérations cliniques sur la vaccination du nourrisson par le B. C. G. *Monde Méd.*, 15 oct. 1935.
- WALLGREN (A.). — *Ann. de Méd.*, Oct. 1937.
— — La vaccination par le B. C. G.
- WEILL-HALLÉ et TURPIN. — Vaccination préventive par le B. C. G. Masson, 1927. *Monde Méd.*, 1^{er} fév. 1935. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1929, p. 700.

Hypothèses et conclusions.

- AUCLAIR. — *Arch. Méd. Expérimentales*, 1903.
- BALTEANU. — Auto-réinfection du cobaye tuberculeux. *Soc. Biol. de Jassy et Soc. Biol. Paris*, 1934.
- BEZANÇON et PHILIBERT. — *Soc. de la Tub.*, 12 mars 1914.
- BABES et LEVADITI. — *Arch. Méd. Exp.*, 1902.
- DETRE-DEUTSCH. — Super-infektion und Primarefleck. *Wien. Klin. Woch.*, 1904, p. 765.
- FERRAN. — *C. R. Ac. des Sciences*, 11 oct. 1897.
- FIESSENGER. — *Loc. cit.*
- FONTES. — *Ann. de l'Inst. Oswaldo Cruz*.
- MOLLGAARD. — *Patologia comparata della Tuberculosis*. Mai 1936.
- PARAF. — Auto-réinfection du cobaye tuberculeux. *C. R. Soc. Biol.*, 2 mars 1925 et *loc. cit.*
- PETRAGNANI. — *Ann. de Méd.*, 1938, p. 101.
- VAUDREMER. — Une grande partie de la bibliographie dans *Le bacille tuberculeux*. Etudes bactériologiques, cliniques et thérapeutiques, 1927. *Les Presse Univ. de France*.
— — *Bull. de l'Acc. de Méd.*, 4 mai 1926.
— — *Bull. de l'Ac. de Méd.*, 10 juin 1930.
— — *La Presse Méd.*, 30 juillet 1938.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	11
PREMIERE PARTIE. — <i>L'infection tuberculeuse</i>	13
DEUXIEME PARTIE. — <i>La tuberculose animale</i>	18
CHAPITRE I. — La diffusion de la tuberculose	18
CHAPITRE II. — Surinfection	26
CHAPITRE III. — Sensibilité à la tuberculine	43
TROISIEME PARTIE. — <i>Rapports de l'immunité et de l'allergie avec la tuberculose humaine</i>	57
CHAPITRE I. — Evolution schématique de la tuberculose humaine	59
CHAPITRE II. — Rapports des différents aspects de la tuberculose humaine avec l'immunité	60
CHAPITRE III. — Rapports des différents aspects de la tuberculose humaine avec l'allergie	61
CHAPITRE IV. — Rôle du B. C. G.	109
QUATRIEME PARTIE. — <i>Hypothèses</i>	114
CONCLUSIONS	122
BIBLIOGRAPHIE	124



